

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-29480

(43)公開日 平成11年(1999)2月2日

(51)Int.Cl.⁶
A 6 1 K 31/505識別記号
AAH
ABE
ABU
ADN
ADPF I
A 6 1 K 31/505
AAH
ABE
ABU
ADN
ADP

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 24 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平10-24696

(22)出願日 平成10年(1998)2月5日

(31)優先権主張番号 特願平9-120475

(32)優先日 平9(1997)5月12日

(33)優先権主張国 日本 (JP)

(71)出願人 000149435
株式会社大塚製薬工場
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115
(72)発明者 小路 恭生
徳島県鳴門市撫養町南浜字蛭子前東20-2
新星ビル302号
(72)発明者 岡村 隆志
徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚188番地
エディタウン五枚浜D-10
(72)発明者 渡谷 直応
徳島県鳴門市鳴門町三ツ石字江尻山146
(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外10名)

最終頁に続く

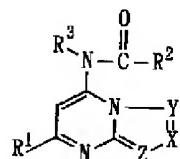
(54)【発明の名称】 縮環ピリミジン誘導体を含有する医薬組成物

(57)【要約】

【課題】特に各種疼痛の抑制のための鎮痛剤及び一酸化窒素合成酵素阻害剤として有用な医薬組成物を提供。

【解決手段】一般式

【化1】

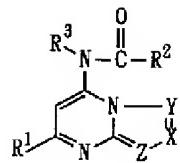


〔式中、R¹ はアルキル基又はフェニル基、R² はフリル基、チエニル基、ピリジル基、ナフチル基又は置換基を有することのあるフェニル基、R³ は水素原子、低級アルキル基又は-(CO)-R² (R² は前記に同じ)、Xは窒素原子、C-H又はC-P h (P hはフェニル基)、Y及びZは、Xが窒素原子の場合、YがC-HでZがC-H、C-CN又はC(CO)NH₂、XがC-H又はC-P hの場合、共に窒素原子を示す〕で表される縮環ピリミジン誘導体を含有する医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、R¹ はアルキル基又はフェニル基を、R² はフリル基、チエニル基、ピリジル基、ナフチル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基、ニトロ基、フェニル低級アルコキシ基、フェノキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、フェニル基、ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基、N-(トリ低級アルコキシベンゾイル)アミノ基、低級アルカノイルオキシ基及びヒドロキシル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、R³ は水素原子、低級アルキル基又は-(CO)R²(R² は前記に同じ)を、Xは窒素原子、CH又はC-Ph(Phはフェニル基)を示し、Y及びZは、Xが窒素原子の場合、YはCHでZはCH、C-CN又はC(CO)NH₂を、XがCH又はC-Phの場合、Y及びZはそれぞれ窒素原子を示す。〕で表される縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項2】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、R¹ がアルキル基でXがCH又はC-Phである化合物及びXが窒素原子でZがC-CN又はC(CO)NH² である化合物から選ばれる請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、R¹ がアルキル基でR³ が水素原子である化合物である請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】 有効成分が、請求項1に記載の一般式中、R² が置換基として低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン原子の1～2個又は低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基もしくはナフチル基である化合物である請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】 有効成分が、5-n-ブチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン、2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン及び2-n-ブチル-8-シアノ-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジンから選ばれる請求項4に記載の医薬組成物。

【請求項6】 鎮痛剤である請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項7】 一酸化窒素合成酵素阻害剤である請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項8】 誘導型一酸化窒素合成酵素阻害剤である請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項9】 敗血症予防及び治療剤である請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項10】 エンドトキシンショック改善剤である請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、新規な縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】本発明において有効成分とする縮環ピリミジン誘導体は、文献未載の新規化合物である。

【0003】

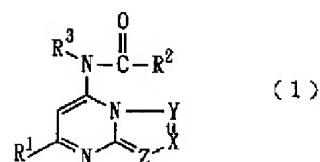
【発明が解決しようとする課題】本発明は、後記するように医薬品として有用な上記新規化合物を有効成分とする医薬組成物、例えば鎮痛剤、一酸化窒素合成酵素阻害剤等を提供することを目的とする。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、下記式(1)で表される縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物が提供される。

【0005】

【化2】



【0006】〔式中、R¹ はアルキル基又はフェニル基を、R² はフリル基、チエニル基、ピリジル基、ナフチル基又は置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基、ニトロ基、フェニル低級アルコキシ基、フェノキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、フェニル基、ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基、N-(トリ低級アルコキシベンゾイル)アミノ基、低級アルカノイルオキシ基及びヒドロキシル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基を、R³ は水素原子、低級アルキル基又は-(CO)R²(R² は前記に同じ)を、Xは窒素原子、CH又はC-Ph(Phはフェニル基)を示し、Y及びZは、Xが窒素原子の場合、YはCHでZはCH、C-CN又はC(CO)NH₂を、XがCH又はC-Phの場合、Y及びZはそれぞれ窒素原子を示す。〕で表される縮環ピリミジン誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。

YはCHでZはCH、C—CN又はC(CO)NH₂を、XがCH又はC—Phの場合、Y及びZはそれぞれ窒素原子を示す。】

上記一般式(1)で表される縮環ピリミジン誘導体は、医薬品有効成分として有用である。特に、上記誘導体は、鎮痛剤（術後疼痛、偏頭痛、痛風、慢性疼痛、神経因性疼痛、癌性疼痛等）、抗炎症剤、抗菌剤、血糖降下剤、脂質低下剤、血圧低下剤、制癌剤等として有用であり、なかでも、鎮痛剤として好ましく用いられ、これは従来の鎮痛剤に見られる副作用を示さない特徴を有している。

【0007】また、上記誘導体は、誘導型一酸化窒素合成酵素を選択的に阻害する作用を有しており、当該酵素の阻害剤として、例えば敗血症、エンドトキシンショック、慢性関節リウマチ等の治療及び予防に有効である。特に、かかる一酸化窒素合成酵素阻害剤は、従来のそれらに見られる如き副作用が非常に少ない利点を有している。

【0008】

【発明の実施の態様】本発明において有効成分とする上記誘導体を示す一般式(1)において定義される各基としては、それぞれ次の各基を例示できる。尚、之等の基に用いられる「低級」なる語は、炭素数1～6を意味する。

【0009】低級アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の直鎖又は分枝鎖状低級アルキル基を例示できる。また、アルキル基としては、上記低級アルキル基に加えて、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル基等を例示できる。

【0010】低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0011】ハロゲン原子には、弗素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子が含まれる。

【0012】ハロゲン置換低級アルキル基としては、トリフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロブロピル、ノナフルオロブチル、ウンデカフルオロペンチル、トリデカフルオロヘキシル基等を例示できる。

【0013】フリル基には、2-フリル及び3-フリル基が含まれる。

【0014】チエニル基には、2-チエニル及び3-チエニル基が含まれる。

【0015】ビリジル基には、2-ビリジル、3-ビリジル及び4-ビリジル基が含まれる。

【0016】ナフチル基には、1-ナフチル及び2-ナフチル基が含まれる。

【0017】フェニル低級アルコキシ基としては、ベンジルオキシ、2-フェニルエトキシ、3-フェニルプロ

ポキシ、4-フェニルブトキシ、5-フェニルペンチルオキシ、6-フェニルヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0018】低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基等を例示できる。

【0019】低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル基等を例示できる。

【0020】低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル基等を例示できる。

【0021】ハロゲン置換低級アルコキシ基としては、トリフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ヘプタフルオロブロポキシ、ノナフルオロブトキシ、ウンデカフルオロペンチルオキシ、トリデカフルオロヘキシルオキシ基等を例示できる。

【0022】低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等を例示できる。

【0023】ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基としては、ジメトキシホスホリルメチル、ジエトキシホスホリルメチル、ジプロポキシホスホリルメチル、ジブトキシホスホリルメチル、ジペンチルオキシホスホリルメチル、ジヘキシルオキシホスホリルメチル、2-(ジメトキシホスホリル)エチル、2-(ジエトキシホスホリル)エチル、3-(ジエトキシホスホリル)プロピル、4-(ジエトキシホスホリル)ブチル、5-(ジエトキシホスホリル)ペンチル、6-(ジエトキシホスホリル)ヘキシル基等を例示できる。

【0024】N-(トリ低級アルコキシベンゾイル)アミノ基としては、N-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ、N-(3,4,5-トリエトキシベンゾイル)アミノ、N-(3,4,5-トリプロポキシベンゾイル)アミノ、N-(2,3,4-トリメトキシベンゾイル)アミノ、N-(2,4,5-トリメトキシベンゾイル)アミノ基等を例示できる。

【0025】置換基として低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基、ニトロ基、フェニル低級アルコキシ基、フェノキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、シアノ基、フェニル基、ジ低級アルコキシホスホリル低級アルキル基、N-(トリ低級アルコキシベンゾイル)アミノ基、低級アルカノイルオキシ基及びヒドロキシル基から選ばれる基の1～3個を有することのあるフェニル基としては、無置

換のフェニル基の他に以下の各置換フェニル基を例示できる。

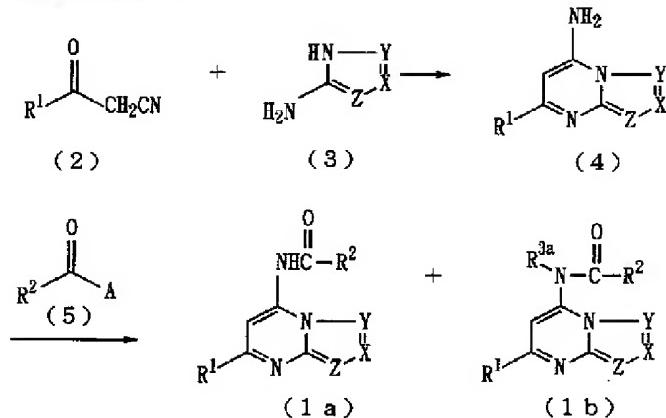
【0026】2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-ブロピルフェニル、4-ブチルフェニル、4-ペンチルフェニル、4-ヘキシルフェニル、2, 3-ジメチルフェニル、2, 4-ジメチルフェニル、3, 4-ジメチルフェニル、3, 5-ジメチルフェニル、3, 4, 5-トリメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-エトキシフェニル、4-ブロポキシフェニル、4-ブトキシフェニル、4-ペンチルオキシフェニル、4-ヘキシルオキシフェニル、2, 3-ジメトキシフェニル、2, 4-ジメトキシフェニル、2, 6-ジメトキシフェニル、3, 4-ジメトキシフェニル、3, 5-ジメトキシフェニル、2, 3, 4-トリメトキシフェニル、2, 3, 5-トリメトキシフェニル、2, 3, 6-トリメトキシフェニル、2, 4, 5-トリメトキシフェニル、2, 4, 6-トリメトキシフェニル、3, 4, 5-トリエトキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、4-ヨードフェニル、2, 3-ジクロロフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 5-ジクロロフェニル、2, 4, 6-トリクロロフェニル、2, 4-ジクロロ-5-フルオロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ペンタフルオロエチルフェニル、4-ヘプタフルオロプロピルフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロベンチルフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルフェニル、2, 3-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、2, 4-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル、3, 4, 5-トリス(トリフルオロメチル)フェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-ベンジルオキシフェニル、3-ベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシフェニル、4-(2-フェニルエトキシ)フェニル、4-(3-フェニルプロポキシ)フェニル、4-(4-フェニルブロキシ)フェニル、4-(5-フェニルペンチルオキシ)フェニル、4-(6-フェニルヘキシルオキシ)フェニル、2, 4-ジベンジルオキシフェニル、3, 5-ジベンジルオキシフェニル、4-ベンジルオキシ-3, 5-ジメトキシフェニル、2-フェノキシフェニル、3-フェノキシフェニル、4-フェノキシフェニル、2-メチルチオフェニル、3-メチルチオフェニル、4-メチル

チオフェニル、4-エチルチオフェニル、4-ブロピルチオフェニル、4-ブチルチオフェニル、4-ペンチルチオフェニル、4-ヘキシルチオフェニル、2, 4-ジメチルチオフェニル、3, 5-ジメチルチオフェニル、2-メチルスルフィニルフェニル、3-メチルスルフィニルフェニル、4-メチルスルフィニルフェニル、4-エチルスルフィニルフェニル、4-ブロピルスルフィニルフェニル、4-ブチルスルフィニルフェニル、4-ペンチルスルフィニルフェニル、4-ヘキシルスルフィニルフェニル、2-メチルスルホニルフェニル、3-メチルスルホニルフェニル、4-メチルスルホニルフェニル、4-エチルスルホニルフェニル、4-ブロピルスルホニルフェニル、4-ブチルスルホニルフェニル、4-ヘキシルスルホニルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ペンタフルオロエトキシフェニル、4-ヘプタフルオロブロポキシフェニル、4-ノナフルオロブチルフェニル、4-ウンデカフルオロベンチルオキシフェニル、4-トリデカフルオロヘキシルオキシフェニル、2-メトキシカルボニルフェニル、3-メトキシカルボニルフェニル、4-メトキシカルボニルフェニル、4-エトキシカルボニルフェニル、4-ブロポキシカルボニルフェニル、4-ペンチルオキシカルボニルフェニル、4-ヘキシルオキシカルボニルフェニル、2-シアノフェニル、3-シアノフェニル、4-シアノフェニル、(1, 1'-ビフェニル)-4-イル、(1, 1'-ビフェニル)-3-イル、(1, 1'-ビフェニル)-2-イル、2-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、3-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジエトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジメトキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジブロポキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジペンチルオキシホスホリルメチル)フェニル、4-(ジヘキシルオキシホスホリルメチル)フェニル、4-[2-(ジメトキシホスホリル)エチル]フェニル、4-[2-(ジエトキシホスホリル)エチル]フェニル、4-[N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]フェニル、3-[N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]フェニル、2-[N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]フェニル、4-[N-(3, 4, 5-トリエトキシベンゾイル)アミノ]フェニル、4-[N-(3, 4, 5-トリプロポキシベンゾイル)アミノ]フェニル、4-[N-(2, 3, 4-トリメトキシベンゾイル)アミノ]フェニル、4-[N-(2, 4, 6-トリメトキシベンゾイル)アミノ]フェニル、2-アセトキシフェニル、3-アセトキシフェニル、4-アセトキシフェニル、4-ブ

ロピオニルオキシフェニル、4-ブチリルオキシフェニル、4-バレリルオキシフェニル、4-ピバロイルオキシフェニル、4-ヘキサノイルオキシフェニル、4-ヘプタノイルオキシフェニル、2,3-ジアセトキシフェニル、2,4-ジアセトキシフェニル、3,4-ジアセトキシフェニル、3,5-ジアセトキシフェニル、3,4,5-トリアセトキシフェニル、4-アセトキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、2,3-ジヒドロキシフェニル、2,4-ジヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、3,5-ジヒドロキシフェニル、3,4,5-トリヒドロキシフェニル。

【0027】上記一般式(1)で表わされる誘導体の内で、本発明医薬品の有効成分として好ましいものは、該一般式(1)中、R¹がアルキル基でXがCH又はC—Phである化合物及びXが窒素原子でZがC—CN又はC(CO)NH₂である化合物から選ばれ、そのうちでもR¹がアルキル基でR³が水素原子であるものはより

(反応工程式-1)



【0031】〔式中、R¹、R²、X、Y及びZは前記に同じ。R^{3a}は基-(CO)R²(R²は前記に同じ)を、Aはハロゲン原子を示す。〕

上記反応工程式-1において、ニトリル誘導体(2)と化合物(3)との縮環反応は、ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸、エタノール等の不活性溶媒中、室温～還流温度の範囲の条件下にて3～50時間程度を要して行われる。尚、両化合物の使用割合は、ほぼ当モル量程度とするのが一般的である。

【0032】上記反応により得られる化合物(4)は、次いでこれを酸ハロゲン化物(5)と反応させることにより、本発明有効成分化合物(1a)に変換できる。

尚、この際、副生成物として化合物(1b)が得られる場合もある。この反応は、適当な溶媒中、脱酸剤の存在下に実施できる。ここで、溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン、石油エーテル等の芳香族乃至脂肪族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサ

好適である。この好適な縮環ピリミジン誘導体のうちでは、更にR²が置換基として低級アルキル基、低級アルキルチオ基、ハロゲン置換低級アルキル基、ハロゲン原子の1～2個又は低級アルコキシ基の3個を有するフェニル基もしくはナフチル基であるものが好ましい。

【0028】本発明医薬組成物において、最も好ましい一つの有効成分の具体例としては、5-n-ブチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン、2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2,4-ジクロロベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン及び2-n-ブチル-8-シアノ-4-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジンを例示することができる。

【0029】本発明において有効成分とする縮環ピリミジン誘導体は、各種の方法により製造することができる。その具体例を下記に反応工程式を挙げて詳述する。

【0030】

【化3】

等の鎖状乃至環状エーテル類、アセトン、エチルメチルケトン、アセトフェノン等のケトン類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素等を例示できる。また脱酸剤としては、トリエチルアミン、N,N-ジエチルアニリン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の第3級アミン類や、水素化ナトリウム、水素化カリウム等のアルカリ金属水素化物等を好ましく例示できる。

【0033】上記反応における化合物(4)に対する酸ハロゲン化物(5)及び脱酸剤の使用量は、特に限定的ではないが、通常酸ハロゲン化物は等モル量程度、脱酸剤は等モル量～過剰モル量程度とするのがよく、反応は室温～還流温度の範囲の条件下に約0.5～20時間程度で終了する。尚、一般に酸ハロゲン化物の使用量を増加させれば、化合物(1b)の収量が増大する傾向にある。

【0034】また、化合物(1a)に対して、再度酸ハ

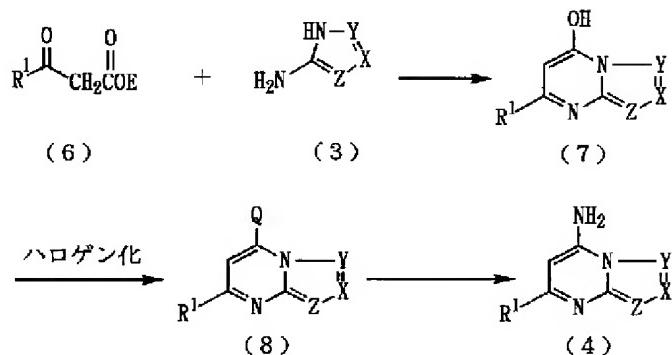
ロゲン化物(5)との反応を上記と同様に行なえば、化合物(1b)を得ることができる。

【0035】ここで、上記反応工程式-1における中間化合物(4)は、例えば下記反応工程式-2に示す方法

によっても製造することができる。

【0036】

【化4】



【0037】〔式中、R¹、X、Y及びZは前記に同じ。Eは低級アルキル基を、Qはハロゲン原子をそれぞれ示す。〕

上記反応式-2における化合物(6)と化合物(3)との縮合反応は、適当な不活性溶媒中、室温～溶媒の沸点範囲の温度条件下で実施される。ここで用いられる不活性溶媒としては、例えば酢酸、エタノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、THF等を例示できる。化合物(6)と化合物(3)との使用割合は、一般にほぼ等モル量程度とするのがよく、反応は約2～5時間程度を要して完了する。

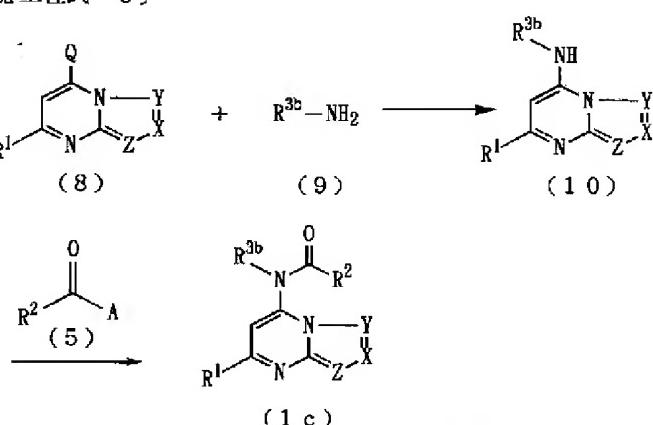
【0038】上記により得られる化合物(7)のハロゲン化反応は、適当なハロゲン化剤、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等を用いて実施できる。上記ハロゲン化剤は、溶媒をも兼ねるので、該反応には特に溶媒を

利用する必要はないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の他の不活性溶媒を用いることもできる。また、必要に応じて、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、トリエチルアミン等の脱酸剤を1～10倍モル量添加することもできる。反応は、室温～150度々程度の温度条件下に、約0.5～1.2時間程度を要して実施される。

【0039】上記反応により得られるハロゲン化物(8)は、これをアンモニア水で処理することにより化合物(4)に変換できる。この処理は、特に溶媒を必要とせず、通常化合物(8)を過剰量のアンモニア水と共に約100~150°C程度で1~12時間程度加熱することにより実施できる。

【0040】

【化5】



【0041】〔式中、 R^1 、 R^2 、A、Q、X、Y及びZは前記に同じ。 R^{3b} は低級アルキル基を示す。〕

本発明の有効成分化合物(1c)は、上記反応式-3に示す方法により製造することができる。即ち、まず化合物(8)とアミン(9)とを、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナト

リウム、炭酸カリウム等の脱酸剤の存在下に、還流温度程度の温度条件下で、1~6時間程度処理して化合物(10)を得、これを酸ハロゲン化物(5)と反応させることにより、化合物(1c)とすることができる。

【0042】上記化合物(10)と酸ハロゲン化物(5)との反応は、先の反応式-1において示した

方法に準じて実施することができる。

【0043】

【化6】

〔反応式-4〕

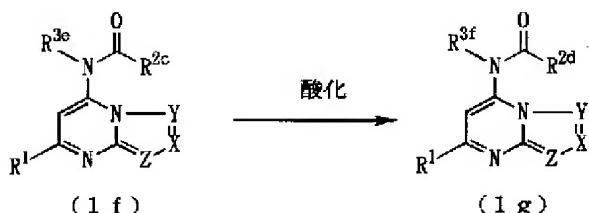


【0044】〔式中、R¹、X、Y及びZは前記に同じ。R^{2a}は置換基として低級アルカノイルオキシ基を有し、更に低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基、ニトロ基、フェニル低級アルコキシ基、フェノキシ基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、シアノ基、フェニル基及び低級アルカノイルオキシ基から選ばれる基の1～2個を有することのあるフェニル基を、R^{3c}は水素原子、低級アルキル基又は基-(CO)-R^{2a}(R^{2a}は前記に同じ)を、R^{2b}はR^{2a}で定義された置換フェニル基における低級アルカノイルオキシ基に対応する箇所がヒドロキシル基となったものを、R^{3d}は水素原子、低級アルキル基又は基-(CO)-R^{2b}(R^{2b}は前記に同じ)を、それぞれ示す。〕本発明の有効成分化合物(1d)は、これを加水分解することにより、本発明の有効成分化合物(1e)に変換することができる。該加水分解反応は、メタノール、エタノール等の不活性溶媒中、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液と処理することにより実施できる。反応は、一般に0℃～室温の温度条件下で、10分～3時間で完了する。

【0045】

【化7】

〔反応式-5〕



【0046】〔式中、R¹、X、Y及びZは前記に同じ。R^{2c}は置換基として低級アルキルチオ基を有し、更に低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン置換低級アルキル基、ニトロ基、フェニル低級アルコキシ基、フェノキシ基、ハロゲン置換低級アルコキシ基、シアノ基、フェニル基及び低級アルキルチオ基から選ばれる基の1～2個を有することのあるフェニル

基を、R^{3c}は水素原子、低級アルキル基又は基-(CO)-R^{2c}(R^{2c}は前記に同じ)を、R^{2d}はR^{2c}で定義された置換フェニル基における低級アルキルチオ基に対応する箇所が低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基となったものを、R^{3f}は水素原子、低級アルキル基又は基-(CO)-R^{2d}(R^{2d}は前記に同じ)を、それぞれ示す。〕

化合物(1f)の酸化反応は、酢酸、ジクロロメタン、四塩化炭素等の不活性溶媒中、酸化剤として過酸化水素水、m-クロロ過安息香酸、過ヨウ素酸ナトリウム等を用いて行なわれる。

【0047】ここで、上記酸化反応を、低級アルキルスルフィニル基までにとどめる場合、上記酸化剤の使用量は1～少過剰当量とし、0℃～室温程度の温度にて15分～2時間反応させればよい。

【0048】一方、上記酸化反応を、低級アルキルスルホニル基まで進行させる場合、上記酸化剤の使用量は2～過剰当量とし、更に必要に応じてタンゲステン酸ナトリウム等の触媒を添加して、室温～還流温度程度にて15分～2時間反応を行なうのがよい。尚、該スルホニル化合物は、上記スルフィニル化合物を再度酸化することによっても製造することができる。その場合の反応条件は、上記した2通りの条件のいずれでもよい。

【0049】本発明の有効成分化合物は、これに常法に従い適当な酸性化合物を付加反応させて、医薬的に許容される酸付加塩とすることができ、本発明医薬組成物の有効成分にはかかる酸付加塩も含まれる。該酸付加塩は遊離形態の化合物と同様の薬理活性を有しており、同様に医薬品有効成分として利用できる。

【0050】上記酸付加塩を形成し得る酸性化合物としては、例えは塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸及びマレイン酸、スマーリ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸等の有機酸を例示することができる。

【0051】また、本発明の有効成分化合物のうち、R³が水素原子であるものは、これを常法に従ってアルカリ金属塩、例えはナトリウム塩、カリウム塩等やアルカリ土類金属塩、例えはカルシウム塩、マグネシウム塩等、その他銅塩等とすることができます、之等の塩類も本発明有効成分に包含され、同様の医薬品有効成分として利用することができる。

【0052】上記それぞれの工程により得られる目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離、精製することができる。この分離手段としては、慣用される各種方法、例えは溶媒抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー等を例示できる。

【0053】本発明医薬組成物は、上記有効成分化合物を適当な無毒性製剤担体と共に用いて、一般的な医薬製剤の形態とされ実用される。該製剤担体としては製剤の

使用形態に応じて、通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を例示でき、これらは得られる製剤の投与単位形態に応じて適宜選択使用される。

【0054】本発明医薬組成物（医薬製剤）の投与単位形態としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。

【0055】錠剤の形態に成形するに際しては、上記製剤担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸、リン酸カリウム等の賦形剤；水、エタノール、プロパンノール、单シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム等の崩壊剤；ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の界面活性剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。

【0056】更に錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができます。

【0057】丸剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤；アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤；ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

【0058】坐剤の形態に成形するに際しては、製剤担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。

【0059】カプセル剤は常法に従い通常本発明の有効成分化合物を上記で例示した各種の製剤担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。

【0060】本発明医薬薬剤が液剤、乳剤、懸濁剤等の注射剤として調製される場合、之等は殺菌され且つ血液と等張であるのが好ましく、之等の形態に成形するに際

しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚、この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを本発明薬剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0061】更に、本発明医薬薬剤中には、必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を含有させることもできる。

【0062】ペースト、クリーム、ゲル等の軟膏剤の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

【0063】本発明医薬薬剤中に含有されるべき一般式（1）で表わされる有効成分化合物の量は、特に限定されず広範囲より適宜選択されるが、通常医薬製剤中に約1～70重量%程度含有されるものとするのがよい。

【0064】本発明医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与され、注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じ単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与され、坐剤は直腸内投与される。

【0065】上記医薬製剤の投与量は、その用法、患者の年齢、性別、その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が1日当たり体重1kg当り約0.5～20mg程度、好ましくは1～10mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1～4回に分けて投与することができる。

【0066】

【実施例】以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明において有効成分とする化合物の製造のための原料化合物の製造例を参考例として挙げ、次いで有効成分化合物の製造例を実施例として挙げ、更に之等有効成分化合物を用いて行なわれた薬理試験例及び本発明医薬組成物を調製した製剤例を挙げる。

【0067】

【参考例1】 4-アミノ-8-シアノ-2-フェニルイミダゾ[1,5-a]ピリミジンの製造
5-アミノ-4-シアノイミダゾール1.9g及びベンゾイルアセトニトリル2.6gを酢酸5mlに溶かし、100°Cで24時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にクロロホルム-酢酸エチルを加え、析出した結晶を沪取し、水及び酢酸エチルで順次洗浄し、エタノールより再結晶して、目的化合物630mg（融点：314～

316°C)を得た。

【0068】

【参考例2~10】参考例1と同様にして、以下の原料化合物を製造した。

【0069】(2) 4-アミノ-2-n-ブチル-8-シアノイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 256~258°C)

(3) 7-アミノ-5-エチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 194~197°C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

(4) 7-アミノ-5-n-プロピル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 139~142°C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

(5) 7-アミノ-5-n-ブチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 149~151°C、再結晶溶媒: クロロホルム-n-ヘキサン)

(6) 7-アミノ-5-n-ペンチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 178~181°C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

(7) 7-アミノ-5-n-オクチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 148~150°C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

(8) 4-アミノ-2-n-ブチル-8-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン

(9) 7-アミノ-5-n-ブチル-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 211~213°C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

(10) 7-アミノ-5-エチル-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン(融点: 224~226°C、再結晶溶媒: エタノール-n-ヘキサン)

【0070】

【参考例11】 7-アミノ-5-n-ブチル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造工程(1)
3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール34.6gと3-オキソヘプタン酸メチルエステル65.0gのトルエン40m1溶液を110°Cで3時間加熱還流した。冷

後、トルエンを減圧留去し、残渣をエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、5-n-ブチル-7-ヒドロキシ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの無色結晶63.9gを得た。

【0071】工程(2): 上記工程(1)で得られた結晶19.2gにオキシ塩基リン80m1を加え、1時間加熱還流した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を氷水中に注ぎ、混合物を無水酢酸ナトリウムで中和し、ジクロロメタンで抽出し、有機層を集めた。これを飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル: n-ヘキサン=1:2)で精製して、5-n-ブチル-7-クロロ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの淡赤色油状物14.9gを得た。

【0072】上記工程で得られた化合物8.8gと25%アンモニア水100m1とをステンレス密閉管中に封入し120°Cで22時間加熱した。冷後、析出した結晶を沪取し、水洗後、メタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶3.7gを得た。このものは、参考例5の(5)に示す化合物と同一であった。

【0073】

【実施例1】 8-シアノ-2-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジンの製造
ピリミジン3.0m1中に参考例1で得られた結晶300mgを加え、氷冷攪拌下、3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルクロリド294mgを加えた。この懸濁液を0°Cで1時間攪拌後、室温で10時間攪拌した。反応混合液中にクロロホルムを加え、析出した結晶を沪取し、水、エタノール及びクロロホルムで順次洗浄して、目的化合物の結晶100mgを得た。得られた化合物の構造及び融点を第1表に示す。

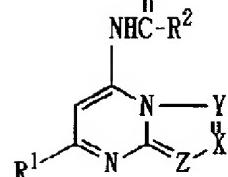
【0074】

【実施例2~13】実施例1と同様にして、第1表に記載の各化合物を製造した。

【0075】

【表1】

第1表



Me=メチル基、Et=エチル基、n-Pr=n-プロピル基、n-Bu=n-ブチル基、
n-Pe=n-ヘキサノン基、n-Oct=n-オクタノン基、Ph=フェニル基

No.	R¹	R²	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
1	Ph		N	CH	C-CN	263~265
2	n-Bu		N	CH	C-CN	178~180 (酢酸エチル -n-ヘキサン)
3	n-Bu	Ph	CH	N	N	160~162 (エタノール- n-ヘキサン)
4	n-Bu		CH	N	N	150~151 (エタノール- ロ-ヘキサン)
5	n-Bu		CH	N	N	140~142 (エタノール- n-ヘキサン)
6	n-Bu		CH	N	N	200~202 (エタノール- n-ヘキサン)

【0076】

【表2】

第1表(つづき)

No.	R ¹	R ²	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
7	Et		CH	N	N	179~181 (エタノール- n-ヘキサン)
8	n-Pr		CH	N	N	154~156 (エタノール- n-ヘキサン)
9	n-Bu		CH	N	N	148~150 (エタノール- n-ヘキサン)
10	n-Pe		CH	N	N	136~138 (エタノール- n-ヘキサン)
11	n-Oct		CH	N	N	101~103 (エタノール- n-ヘキサン)
12	n-Bu		CH	N	N	170~172 (エタノール- n-ヘキサン)
13	n-Bu		CH	N	N	124~126 (酢酸エチル- n-ヘキサン)

【0077】

【実施例14~39】適当な出発物質を用い、上記参考例及び実施例と同様の反応を行なって、以下の各化合物を製造することができ、之等はいずれも本発明医薬組成物の有効成分としては用いることができる。

【0078】実施例14~4-ベンゾイルアミノ-2-n-ブチル-8-シアノイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0079】実施例15~2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0080】(融点: 192~195℃、再結晶溶媒: ジエチルエーテル)

実施例16~2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0081】実施例17~2-n-ブチル-4-(2-クロロベンゾイルアミノ)-8-シアノイミダゾ[1,

5-a]ピリミジン。

【0082】(融点: 205~207℃、再結晶溶媒: エタノール-水)

実施例18~8-シアノ-2-エチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0083】実施例19~8-シアノ-2-n-オクチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0084】実施例20~2-n-ブチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0085】実施例21~2-エチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0086】実施例22~2-n-オクチル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0087】実施例23…2-n-ブチル-4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン。

【0088】実施例24…2-n-ブチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン。

【0089】実施例25…2-n-ブチル-4-(2-クロロベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン。

【0090】実施例26…5-メチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0091】実施例27…5-フェニル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0092】実施例28…7-ベンゾイルアミノ-5-フェニル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0093】実施例29…7-(2-メチルベンゾイルアミノ)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0094】実施例30…7-(2-クロロベンゾイルアミノ)-5-フェニル-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0095】実施例31…5-フェニル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0096】実施例32…5-n-ブチル-7-(3,4,5-トリエトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0097】実施例33…5-n-ブチル-7-(2-ペンタフルオロエチルベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0098】実施例34…5-n-ヘキシリ-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0099】実施例35…5-n-ヘプチル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0100】実施例36…5-n-ノニル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0101】実施例37…5-n-デシル-7-(3,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0102】実施例38…5-n-ブチル-7-(2,3,4-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0103】実施例39…5-n-ブチル-7-(2,4,5-トリメトキシベンゾイルアミノ)-1,2,4-

-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジン。

【0104】

【実施例40及び41】2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジン及び2-n-ブチル-8-シアノ-4-[N,N-ビス(2-メトキシベンゾイル)アミノ]イミダゾ[1,5-a]ピリミジンの製造
参考例2で得られた化合物及び2-メトキシベンゾイル

クロリドを用いて、実施例1と同様の反応を行ない、粗生成物をジクロロメタン-ジエチルエーテルより再結晶して、2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1,5-a]ピリミジンの無色結晶を得た。次に、上記再結晶母液を濃縮し、残渣を酢酸エチルより再結晶して、2-n-ブチル-8-シアノ-4-[N,N-ビス(2-メトキシベンゾイル)アミノ]イミダゾ[1,5-a]ピリミジンの無色結晶を得た。得られた各化合物の構造及び融点を第2表に示す。

【0105】

【実施例42～54】実施例1と同様にして、第2表に記載の各化合物を製造した。

【0106】

【実施例55】5-n-ブチル-7-(2-メチルスルフィニルベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

実施例54で得られた化合物1.0gの酢酸20ml溶液に30%過酸化水素水0.4gを加え、室温で6時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム:酢酸エチル=1:2→クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、更にエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶0.76gを得た。得られた化合物の構造及び融点を第2表に示す。

【0107】

【実施例56】5-n-ブチル-7-(2-メチルスルホニルベンゾイルアミノ)-1,2,4-トリアゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造

実施例54で得られた化合物1.0gの酢酸20ml溶液に30%過酸化水素水0.8gを加え、80°Cで2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液…クロロホルム:酢酸エチル=1:2→クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、更にエタノール-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶0.67gを得た。得られた化合物の構造及び融点を第2表に示す。

【0108】

【実施例57】実施例1と同様にして、第2表に記載の化合物を製造した。

【0109】

【実施例58】実施例56と同様にして、第2表に記載の化合物を製造した。

【0110】

【実施例59～74】実施例1と同様にして、第2表に記載の各化合物を製造した。

【0111】

【実施例75】実施例55と同様にして、第2表に記載の化合物を製造した。

【0112】

【実施例76】実施例1と同様にして、第2表に記載の化合物を製造した。

【0113】

【実施例77】5-n-ブチル-7-(4-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

実施例76で得られた化合物1. 41 gのエタノール20m1懸濁液を0°Cに冷却し、そこに2N水酸化ナトリウム水溶液5m1を加え、0°Cで1時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣を水で希釈してジクロロメタンで洗浄した。水層に塩酸を加えて酸性とし、析出した粗結晶を濾取し、エタノール-クロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して、目的化合物の無色結晶1. 12 gを得た。

を得た。得られた化合物の構造及び融点を第2表に示す。

【0114】

【実施例78】5-n-ブチル-7-[N-n-ブチル-N-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル)アミノ]-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジンの製造

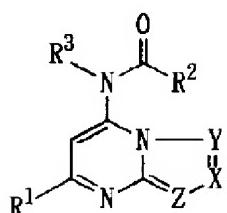
参考例11の工程(2)で得られた化合物3. 16 g、n-ブチルアミン1. 10 g及び無水炭酸水素ナトリウム1. 26 gをエタノール20m1中に加え、100°Cで2時間攪拌した。反応終了後、減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム: 酢酸エチル=1:2)で精製し、更にn-ヘキサンより再結晶して、5-n-ブチル-7-n-ブチルアミノ-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン2. 72 gを得た。次に、得られた化合物1. 12 g及び3, 4, 5-トリメトキシベンゾイル

クロリド1. 08 gを用いて、実施例1と同様にして、目的化合物の無色結晶0. 52 gを得た。得られた化合物の構造及び融点を第2表に示す。

【0115】

【表3】

第2表



Me=メチル基、Et=エチル基、n-Bu=n-ブチル基、Ph=フェニル基、Ac=アセチル基

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
40	n-Bu		H	N	CH	C-CN	220~222 (シクロロメタン -ジエチル エーテル)
41	n-Bu			N	CH	C-CN	183~185 (酢酸エチル)
42	n-Bu		H	N	CH	C-CN	174~176 (酢酸エチル -n-ヘキサン)
43	n-Bu		H	N	CH		210以上 (分解) (エタノール・水)
44	n-Bu		H	N	CH	C-CN	157~159 (酢酸エチル -n-ヘキサン)

【0116】

【表4】

第2表(つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
45	n-Bu		H	N	CH	C-CN	204~206 (酢酸エチル -n-ヘキサン)
46	n-Bu		H	N	CH	C-CN	194~196 (酢酸エチル -n-ヘキサン)
47	n-Bu		H	N	CH	C-CN	207~209 (酢酸エチル ジイソフロ ビュルエーテル)
48	n-Bu		H	N	CH	C-CN	203~205 (エタノール-水)
49	n-Bu		H	N	CH	C-CN	185~187 (酢酸エチル)
50	Et		H	C-Ph	N	N	216~218 (ジクロロメタン -n-ヘキサン)

【0117】

【表5】

第2表(つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
51	n-Bu		H	C-Ph	N	N	187~189 (シクロヘキサン -n-ヘキサン)
52	n-Bu		H	CH	N	N	170~172 (エタノール -n-ヘキサン)
53	n-Bu		H	CH	N	N	163~165 (エタノール -n-ヘキサン)
54	n-Bu		H	CH	N	N	128~130 (エタノール -n-ヘキサン)
55	n-Bu		H	CH	N	N	194~196 (エタノール -n-ヘキサン)
56	n-Bu		H	CH	N	N	211~213 (エタノール -n-ヘキサン)

【0118】

【表6】

第2表(つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
57	n-Bu	-C ₆ H ₄ -SMe	H	CH	N	N	144~146 (エタノール -n-ヘキサン)
58	n-Bu	-C ₆ H ₄ -SO ₂ Me	H	CH	N	N	162~164 (エタノール -n-ヘキサン)
59	n-Bu	-C ₆ H ₄ -F	H	CH	N	N	203~206 (エタノール -n-ヘキサン)
60	n-Bu	-C ₆ H ₄ -Br	H	CH	N	N	141~143 (エタノール -n-ヘキサン)
61	n-Bu	-C ₆ H ₄ -Cl	H	CH	N	N	106~108 (エタノール -n-ヘキサン)
62	n-Bu	-C ₆ H ₄ -Cl	H	C-Ph	N	N	207~209 (エタノール -n-ヘキサン)

【0119】

【表7】

第2表(つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
63	n-Bu		H	CH	N	N	171~173 (エタノール -n-ヘキサン)
64	n-Bu		H	CH	N	N	136~138 (エタノール -n-ヘキサン)
65	n-Bu		H	CH	N	N	143~145 (酢酸エチル -n-ヘキサン)
66	n-Bu		H	CH	N	N	124~126 (エタノール -n-ヘキサン)
67	n-Bu		H	CH	N	N	169~171 (エタノール -n-ヘキサン)
68	n-Bu		H	CH	N	N	油状物 ¹ H-NMR①

【0120】

【表8】

第2表(つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
69	n-Bu		H	CH	N	N	油状物 ¹ H-NMR②
70	n-Bu		H	CH	N	N	202~205 (クロホルム -n-ヘキサン)
71	n-Bu		H	CH	N	N	98~100 (エタノール -n-ヘキサン)
72	n-Bu		H	CH	N	N	166~168 (エタノール -n-ヘキサン)
73	n-Bu		H	CH	N	N	157~159 (エタノール -n-ヘキサン)
74	n-Bu		H	CH	N	N	141~143 (エタノール -n-ヘキサン)

【0121】

【表9】

第2表(つづき)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	融点(℃) (再結晶 溶媒)
75	n-Bu		H	CH	N	N	115~118 (エタノール -n-ヘキサン)
76	n-Bu		H	CH	N	N	105~107 (エタノール -n-ヘキサン)
77	n-Bu		H	CH	N	N	260~262 (エタノール -クロロホルム -n-ヘキサン)
78	n-Bu		n-Bu	CH	N	N	102~104 (エタノール -n-ヘキサン)

【0122】

【表10】

第2表(つづき)

No.	1H-NMR (δ : ppm)	
	[CDCl ₃]	[CDCl ₃ s]
68	0. 96 (3H, t, J = 7. 3), 1. 3~1. 5 (2H, m), 1. 7~1. 9 (2H, m), 2. 89 (2H, t, J = 7. 8), 7. 2~7. 7 (8H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 90 (1H, m), 8. 14 (1H, s), 8. 77 (1H, br s)	
69	0. 97 (3H, t, J = 7. 3), 1. 28 (6H, t, J = 7. 1), 1. 4~1. 5 (2H, m), 1. 8~1. 9 (2H, m), 2. 96 (2H, t, J = 7. 8), 3. 27 (2H, d, J = 2. 2), 4. 0~4. 1 (4H, m), 7. 54 (2H, dd, J = 8. 4, 2. 5), 7. 9~8. 0 (3H, m), 8. 41 (1H, s), 9. 68 (1H, br s)	[CDCl ₃ s]

【0123】

【実施例79~141】適当な出発物質を用い、参考例及び実施例と同様の反応を行なって、以下の各化合物を製造することができ、之等はいずれも本発明において有効成分として用いることができる。

【0124】実施例79…7-(4-ベンジルオキシベンゾイルアミノ)-5-n-ブチル-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。

【0125】実施例80…7-(2-ベンジルオキシベンゾイルアミノ)-5-n-ブチル-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。

【0126】実施例81…5-n-ブチル-7-(2-フェノキシベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。

【0127】実施例82…5-n-ブチル-7-(2-メチルチオベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。

【0128】実施例83…5-n-ブチル-7-(2-メチルスルフィニルベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。

【0129】実施例84…5-n-ブチル-7-(2-メチルスルホニルベンゾイルアミノ)-2-フェニル-

1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0130】実施例85…5-n-ブチル-7-(2-クロロベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0131】実施例86…5-n-ブチル-7-(2, 4-ジクロロ-5-フルオロベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0132】実施例87…5-n-ブチル-7-(2-ニトロベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0133】実施例88…5-n-ブチル-2-フェニル-7-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0134】実施例89…5-n-ブチル-2-フェニル-7-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0135】実施例90…5-n-ブチル-7-(4-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0136】実施例91…5-n-ブチル-7-(4-シアノベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0137】実施例92…5-n-ブチル-2-フェニル-7-(2-フェニルベンゾイルアミノ)-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0138】実施例93…5-n-ブチル-7-(4-ジエトキシホスホリルメチルベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0139】実施例94…5-n-ブチル-2-フェニル-7-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0140】実施例95…5-n-ブチル-7-(1-ナフтиルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0141】実施例96…5-n-ブチル-7-(2-フロイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0142】実施例97…5-n-ブチル-2-フェニル-7-(2-テノイルアミノ)-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0143】実施例98…5-n-ブチル-7-(イソニコチノイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0144】実施例99…7-(2-アセトキシベンゾイルアミノ)-5-n-ブチル-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。

【0145】実施例100…5-n-ブチル-7-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)-2-フェニル-1, 2, 4-トリアゾロ[1, 5-a]ピリミジン。
【0146】実施例101…2-n-ブチル-4-(ベンジルオキシベンゾイルアミノ)-8-シアノイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0147】実施例102…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-フェノキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0148】実施例103…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-メチルチオベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0149】実施例104…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-メチルスルフィニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0150】実施例105…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-メチルスルホニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0151】実施例106…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0152】実施例107…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(4-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0153】実施例108…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(4-シアノベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0154】実施例109…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0155】実施例110…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(4-ジエトキシホスホリルメチルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0156】実施例111…2-n-ブチル-8-シアノ-4-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0157】実施例112…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-フロイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0158】実施例113…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(2-テノイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0159】実施例114…2-n-ブチル-8-シアノ-4-(イソニコチノイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0160】実施例115…4-(2-アセトキシベンゾイルアミノ)-2-n-ブチル-8-シアノイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。
【0161】実施例116…2-n-ブチル-8-シア

ノ-4-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0162】実施例117…2-n-ブチル-4-(2-ベンジルオキシベンゾイルアミノ)-8-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0163】実施例118…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-フェノキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0164】実施例119…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-クロロベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0165】実施例120…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0166】実施例121…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-ニトロベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0167】実施例122…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0168】実施例123…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-メチルチオベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0169】実施例124…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-メチルスルフィニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0170】実施例125…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-メチルスルホニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0171】実施例126…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(4-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0172】実施例127…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(4-メトキシカルボニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0173】実施例128…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(4-シアノベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0174】実施例129…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-フェニルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0175】実施例130…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(4-ジエトキシホスホリルメチルベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0176】実施例131…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-[4-(3, 4, 5-トリメトキシベンゾイルアミノ)ベンゾイルアミノ]イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0177】実施例132…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(1-ナフトイルアミノ)イミダゾ

[1, 5-a]ピリミジン。

【0178】実施例133…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-フロイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0179】実施例134…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-テノイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0180】実施例135…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(イソニコチノイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0181】実施例136…4-(2-アセトキシベンゾイルアミノ)-2-n-ブチル-8-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0182】実施例137…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-ヒドロキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0183】実施例138…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-メトキシベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0184】実施例139…2-n-ブチル-4-(4-セーブチルベンゾイルアミノ)-8-カルバモイルイミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0185】実施例140…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-(2-プロモベンゾイルアミノ)イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0186】実施例141…2-n-ブチル-8-カルバモイル-4-[N, N-ビス(2-メトキシベンゾイル)アミノ]イミダゾ[1, 5-a]ピリミジン。

【0187】

【薬理試験例1】6週齢S. D. 系雄性ラット1群7匹を用い、まず各ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を圧刺激鎮痛効果測定装置(ユニコム社製)を用いて、ランダール・セリット法 [Randall, L.O. and Selitto, J.J., Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409(1957)] に準じて測定した。得られた値を「前値」とする。

【0188】上記前値の測定1時間後に、実験群には、本発明有効成分化合物の5%アラビアゴム懸濁液を、対照群には5%アラビアゴム懸濁液(本発明有効成分化合物を含まない)を、それぞれ1.0 ml/kgの割合(有効成分投与量1 mg/kg)となるように経口投与し、更にその1時間後にサブスタンスPの生理食塩水溶液(25 ng/0.1 ml)を、各ラットの左後肢足蹠皮下に注射した。

【0189】次に、サブスタンスP注射の所定時間後に、各群ラットの左後肢足蹠の疼痛閾値を上記と同様にして測定して、これを「後値」とした。

【0190】各群の測定値(後値)と前値より、疼痛閾値回復率(%)を、次式に従って算出した。

【0191】疼痛閾値回復率(%) = [(実験群平均後値) - (対照群平均後値)] / [(対照群平均前値) -

(対照群平均後値)] × 100

得られた結果(最大の回復率)を下記第3表に示す。

【0192】

【表11】

第3表

実施例No.	回復率(%)	測定時(分後)
2	41.6	30
4	41.9	60
7	37.5	60
9	58.9	60
12	33.5	30
15	34.5	15
44*	72.0	60
49*	45.5	30
57*	34.1	30

*: 投与量 = 10 mg/kg

【0193】上記第3表より、本発明有効成分化合物は、優れた鎮痛作用を奏することが明らかである。

【0194】

【薬理試験例2】スプラークダウリュー(Sprague Dawley)系雄性ラット(6~9週齢、200~250g)を頸椎脱臼により屠殺し、直ちに胸部大動脈を摘出し、周囲の結合組織を剥離した。次に、これを5~7個に輪切りに分割し、それぞれ縦に切り開いた後、血管内皮細胞に存在するcNOSの影響をなくすため、血管内腔を洗浄綿棒にて擦過して内皮細胞を除去して、標本を調製した。

【0195】30 μM濃度に調製した本発明有効成分化合物(供試化合物)のジメチルスルホキシド溶液を添加し、更に400 μM濃度となるようにL-アルギニンを添加したクレブス・ヘンゼライト液(NaCl 1.18.3 mM、KCl 1.4.7 mM、CaCl₂ 2.5 mM、KH₂PO₄ 1.2 mM、MgSO₄ 1.2 mM、NaHCO₃ 25.0 mM及びグルコース11.1 mM)中に、上記標本を入れ、37°Cで30分間インキュベートした。続いて、リボポリサッカライド(LPS)を1000 ng/mlの濃度で添加し、37°Cで24時間インキュベートした(供試化合物を用いた実験群、本発明群)。

【0196】次に、上清を96穴プレートに取り、文献[新生化学実験講座10、血管、内皮と平滑筋、135頁、日本生化学会編、東京化学同人、1993年]に記載のNO₂測定法に従い、NO₂をグリース(Griess)液で発色させ、バイオカイネチックリーダー(Biokinetics reader, BIO-TEK Instruments社製、EL-340型)で測定して、蓄積されたNO₂量を算出した。

【0197】また、標本の血管片を、1N水酸化ナトリウム水溶液に溶解させ、バイオラッドDCプロテインアッセイキット(Bio-Rad DC protein assay kit, Bio-Ra

d Laboratories社製)で発色させ、スペクトロフォトメーター(Spectrophotometer, HITACHI社製、U-3000型)で測定して、蛋白量を算出した。そして、之等の値より、蛋白1 mg当たりのNO₂生成量を求めた。

【0198】一方、供試化合物の代わりにジメチルスルホキシドを加えた対照群、及びLPSも加えないコントロール群について、同一試験を繰り返した。

【0199】以上のようにして求められた各群における蛋白1 mg当たりのNO₂生成量より、iNOS誘導阻害率を下式に従い求めた。

【0200】阻害率(%) = {1 - [(本発明群値) - (コントロール群値)] / [(対照群値) - (コントロール群値)]} × 100

得られた結果を第4表に示す。

【0201】

【表12】

第4表

実施例No.	阻害率(%)
2	80.2
44	102.9

【0202】第4表より、本発明有効成分化合物は、LPSによるiNOSの誘導を阻害していることが明らかである。

【0203】

【製剤例1】錠剤の調製

有効成分として実施例9で得た化合物を用いて、1錠当たりその5 mgを含有する経口投与のための錠剤(100錠)を、次の処方により調製した。

【0204】

実施例9で得た化合物	5 g
乳糖(日本薬局方品)	50 g
コーンスター(日本薬局方品)	25 g
結晶セルロース(日本薬局方品)	25 g
メチルセルロース(日本薬局方品)	1.5 g
ステアリン酸マグネシウム(日本薬局方品)	1 g

即ち、上記処方に従い、実施例9で得た化合物、乳糖、コーンスター及び結晶セルロースを充分混合し、混合物をメチルセルロース5%水溶液を用いて顆粒化し、200メッシュの篩を通して注意深く乾燥後、乾燥した顆粒を200メッシュの篩に通し、ステアリン酸マグネシウムと混合して、錠剤にプレスして、目的の錠剤を得た。

【0205】

【製剤例2】カプセル剤の調製

有効成分として実施例4で得た化合物を用いて、1カプセル当たりその10 mgを含有する経口投与のための2片硬質ゼラチンカプセル(1000個)を、次の処方により調製した。

【0206】

実施例44で得た化合物 10 g
 乳糖（日本薬局方品） 80 g
 濃粉（日本薬局方品） 30 g
 滑石（日本薬局方品） 5 g

ステアリン酸マグネシウム（日本薬局方品） 1 g

即ち、上記処方に従い、各成分を細かく粉末にし、均一な混合物となるように充分に攪拌した後、所望の寸法を有する経口投与用カプセルに充填して、目的のカプセル剤を得た。

フロントページの続き

(51) Int.C1. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/505	AD U	A 6 1 K 31/505
	AD Z	AD U
C 0 7 D 487/04	1 4 4	AD Z
	1 4 6	C 0 7 D 487/04
		1 4 4
		1 4 6

(72) 発明者 安田 恒雄
 徳島県鳴門市撫養町弁財天字ハマ43

(72) 発明者 岩本 武史
 徳島県小松島市田浦町近里83-1 ケント
 パレス徳島南606号

(Abstract)

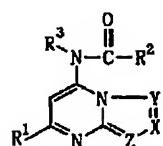
(Amended)

Object

To put forward an analgesics for inhibiting in particular various pain and a drug composition useful as nitric oxide synthase inhibitor.

Method of Solution

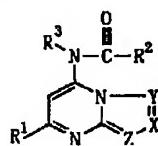
A drug composition containing a condensed ring pyrimidine derivative represented by general formula



(wherein, R1 denotes an alkyl group or phenyl group, R2 denotes phenyl group, thienyl group, pyridyl group, naphthyl group or phenyl group optionally-containing substituent, R3 denotes hydrogen atom, lower alkyl group or -(CO)R2 (R2 is the same as above), X denotes a nitrogen atom, CH or C-Ph (Ph is phenyl group) and as for Y and Z, when X is a nitrogen atom, Y is CH and Z is CH, C-CN or C(CO)NH₂, and when X is CH or C-Ph, both Y and Z denote nitrogen atom).

Patent Claims**Claim 1**

A drug composition containing, as an effective ingredient, a condensed ring pyrimidine derivative represented by general formula



(wherein, R1 denotes an alkyl group or phenyl group, R2 denotes furyl group, thienyl group, pyridyl group, naphthyl group or phenyl group optionally containing 1-3 groups selected from the group comprising lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, halogen substituted lower alkyl group, nitro group, phenyl lower alkoxy group, phenoxy group, lower alkyl thio group, lower alkyl sulfinyl group, lower alkyl sulphonyl group, halogen substituted lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl group, cyano group, phenyl group, dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, N-(trilower alkoxy benzoyl) amino group, lower alkanoyloxy group and hydroxyl group as substituent, R3 denotes hydrogen atom, lower alkyl group or -(CO)R2 (R2 is the same as above), X denotes a nitrogen atom, CH or C-Ph (Ph is phenyl group) and as for Y and Z, when X is a nitrogen atom, Y is CH and Z is CH, C-CN or C(CO)NH₂, and when X is CH or C-Ph, Y and Z respectively denote nitrogen atom).

Claim 2

A drug composition in accordance with Claim 1, wherein in the general formula in accordance with Claim 1, the effective ingredient is selected from the compound wherein R1 is alkyl group and X is CH or C-Ph, and the compound wherein X is nitrogen atom and Z is C-CN or C(CO)NH₂.

Claim 3

A drug composition in accordance with Claim 2, wherein in the general formula in accordance with Claim 1, the effective ingredient is selected from the compound wherein R1 is alkyl group and R3 is hydrogen atom.

Claim 4

A drug composition in accordance with Claim 3, wherein in the general formula in accordance with Claim 1, the effective ingredient is selected from the compound wherein R2 is a naphthyl group or phenyl group containing, as substituent, 1-2 lower alkyl groups, lower alkyl thio groups, halogen substituted lower alkyl groups, halogen atoms, or 3 lower alkoxy groups.

Claim 5

A drug composition in accordance with Claim 4, wherein the effective ingredient is selected from 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine, 2-n-butyl-8-cyano-4-(2,4-dichloro benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine and 2-n-butyl-8-cyano-4-(3,4,5-trimethoxy benzoyloxy) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

Claim 6

A drug composition in accordance with any of Claims 1-5 which is an analgesics.

Claim 7

A drug composition in accordance with any of Claims 1-5 which is a nitric oxide synthase inhibitor.

Claim 8

A drug composition in accordance with any of Claims 1-5 which is an inducible-type nitric oxide synthase inhibitor.

Claim 9

A drug composition in accordance with any of Claims 1-5 which is a prevention and treatment agent of septicaemia.

Claim 10

A drug composition in accordance with any of Claims 1-5 which is an endotoxin shock improvement agent.

Detailed Description of the Invention

(0001)

Technical Sphere of the Invention

This invention relates to the following, namely, a drug composition containing novel condensed ring pyrimidine derivative as the effective ingredient.

(0002)

Technology of the Prior Art

The condensed ring pyrimidine derivatives as the effective ingredient of this invention are novel compounds previously unreported in the literature.

(0003)

Problems to be Overcome by this Invention

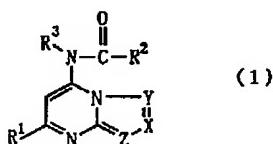
As described later, this invention has the object of putting forward a drug composition comprising the aforesaid novel compounds as the effective ingredient useful as pharmaceutical, for example an analgesics, nitric oxide synthase inhibitor and the like.

(0004)

Means to Overcome these Problems

In accordance with this invention, a drug composition containing the condensed ring pyrimidine derivative represented by following formula (1) as the effective ingredient is put forward.

(0005)



(0006)

(Wherein, R1 denotes an alkyl group or phenyl group, R2 denotes furyl group, thienyl group, pyridyl group, naphthyl group or phenyl group optionally containing 1-3 groups selected from the group comprising lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, halogen substituted lower alkyl group, nitro group, phenyl lower alkoxy group, phenoxy group, lower alkyl thio group, lower alkyl sulfinyl group, lower alkyl sulphonyl group, halogen substituted lower alkoxy group, lower alkoxycarbonyl group, cyano group, phenyl group, dilower alkoxy phosphoryl

lower alkyl group, N-(trilower alkoxy benzoyl) amino group, lower alkanoyloxy group and hydroxyl group as substituent, R3 denotes hydrogen atom, lower alkyl group or -(CO)R2 (R2 is the same as above), X denotes a nitrogen atom, CH or C-Ph (Ph is phenyl group) and as for Y and Z, when X is a nitrogen atom, Y is CH and Z is CH, C-CN or C(CO)NH₂, and when X is CH or C-Ph, Y and Z respectively denote nitrogen atom.)

The condensed ring pyrimidine derivative represented by the aforesaid general formula (1) is useful as pharmaceutical effective ingredient. In particular, aforesaid derivative is useful as an analgesics (postoperative pain, migraine headache, gout, chronic pain, neurogenic pain, cancerous pain or the like), anti-inflammatory drug, antibacterial drug, hypoglycemic drug, lipid lowering agent, blood pressure lowering agent, carcinostatic and the like, and among these it is preferably used as an analgesics, and this has the characteristic that it is almost free from side effects which is common in a prior art analgesics.

(0007)

Moreover, the aforesaid derivative has an action to inhibit inducible-type nitric oxide synthase selectively, and it is useful for prevention and treatment of for example septicaemia, endotoxin shock, chronic rheumatism and the like as the said synthase inhibitor. In particularly, such nitric oxide synthase inhibitor has the advantage that it is almost free from side effects which is common in a prior art nitric oxide synthase inhibitor.

(0008)

The Form of Carrying Out The Invention

The following groups can be exemplified respectively as each group defined in the aforesaid general formula (1) which represents derivative of this invention. Wherein, the term "lower" used in such groups denote the carbon number 1-6.

(0009)

As lower alkyl group, straight chain or branched chain state lower alkyl group such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert-butyl, pentyl, hexyl group and the like can be exemplified. Moreover, as far as alkyl group is concerned, in addition to the aforesaid lower alkyl group, heptyl, octyl, nonyl, decyl group can be exemplified.

(0010)

As lower alkoxy group, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, pentyloxy, hexyloxy groups can be exemplified.

(0011)

Fluorine atom, chlorine atom, bromine atom and iodine atom are included in halogen atom.

(0012)

As halogen substituted lower alkyl group, trifluoromethyl, pentafluoro ethyl, heptafluoro propyl, nonafluoro butyl, undeca fluoro pentyl, trideca fluoro hexyl group can be exemplified.

(0013)

In furyl group, 2-furyl and 3-furyl groups are included.

(0014)

In thienyl group, 2-thienyl and 3-thienyl groups are included.

(0015)

In pyridyl group, 2-pyridyl, 3-pyridyl and 4-pyridyl groups are included.

(0016)

In naphthyl group, 1-naphthyl and 2-naphthyl groups are included.

(0017)

As phenyl lower alkoxy group, benzyloxy, 2-phenyl ethoxy, 3-phenyl propoxy, 4-phenyl butoxy, 5-phenyl pentyloxy, 6-phenylhexyl oxy group can be exemplified.

(0018)

As lower alkyl thio group, methylthio, ethylthio, propylthio, butylthio, pentyl thio, hexyl thio group can be exemplified.

(0019)

As lower alkyl sulfinyl group, methylsulfinyl, ethyl sulphinyl, propylsulphinyl, butyl sulphinyl, pentyl sulphinyl, hexyl sulfinyl group can be exemplified.

(0020)

As lower alkyl sulphonyl group, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propyl sulfonyl, butylsulfonyl, pentyl sulfonyl, hexyl sulphonyl group can be exemplified.

(0021)

As halogen substituted lower alkoxy group, trifluoromethoxy, pentafluoro ethoxy, heptafluoropropoxy, nonafluoro butoxy, undeca fluoro pentyloxy, trideca fluoro hexyloxy group can be exemplified.

(0022)

As lower alkoxy carbonyl group, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxy carbonyl, butoxycarbonyl, pentyl oxycarbonyl, hexyl oxycarbonyl group can be exemplified.

(0023)

As dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, dimethoxyphosphoryl methyl, diethoxy phosphoryl methyl, dipropoxy phosphoryl methyl, dibutoxy phosphoryl methyl, dipentyloxy phosphoryl methyl, dihexyl oxy phosphoryl methyl, 2-(dimethoxyphosphoryl) ethyl, 2-(diethoxy phosphoryl) ethyl, 3-(diethoxy phosphoryl) propyl, 4-(diethoxy phosphoryl) butyl, 5-(diethoxy phosphoryl) pentyl, 6-(diethoxy phosphoryl) hexyl group can be exemplified.

(0024)

As N-(tri lower alkoxy benzoyl) amino group, n-(3,4,5-trimethoxy benzoyl) amino, N-(3,4,5-tri ethoxy benzoyl) amino, N-(3,4,5-tri propoxy benzoyl) amino, N-(2,3,4-trimethoxy benzoyl) amino, N-(2,4,5-trimethoxy benzoyl) amino group can be exemplified.

(0025)

As phenyl group optionally containing 1-3 groups, as substituent, selected from the group comprising lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, halogen substituted lower alkyl group, nitro group, phenyl lower alkoxy group, phenoxy group, lower alkyl thio group, lower alkyl sulfinyl group, lower alkyl sulphonyl group, halogen substituted lower alkoxy group, lower alkoxy carbonyl group, cyano group, phenyl group, dilower alkoxy phosphoryl lower alkyl group, N-(trilower alkoxy benzoyl) amino group, lower alkanoyloxy group and hydroxyl group, the following each substituted phenyl group can be exemplified other than unsubstituted phenyl group.

(0026)

2-methylphenyl, 3-methylphenyl, 4-methylphenyl, 4-ethylphenyl, 4-propyl phenyl, 4-butylphenyl, 4-t-butylphenyl, 4-pentylphenyl, 4-hexyl phenyl, 2,3-dimethyl phenyl, 2,4-dimethyl phenyl, 3,4-dimethyl phenyl, 3,5-dimethyl phenyl, 3,4,5-trimethylphenyl, 2-methoxyphenyl, 3-methoxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, 4-propoxy phenyl, 4-butoxy phenyl, 4-pentyloxyphenyl, 4-hexyloxyphenyl, 2,3-dimethoxyphenyl, 2,4-dimethoxyphenyl, 2,5-dimethoxyphenyl, 2,6-dimethoxyphenyl, 3,4-dimethoxyphenyl, 3,5-dimethoxyphenyl, 2,3,4-trimethoxyphenyl, 2,3,5-trimethoxyphenyl, 2,3,6-trimethoxyphenyl, 2,4,5-trimethoxyphenyl, 2,4,6-trimethoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl, 3,4,5-tri ethoxyphenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2-bromo phenyl, 3-bromo phenyl, 4-bromo phenyl, 4-iodophenyl, 2,3-dichlorophenyl, 2,4-dichlorophenyl, 2,5-

dichlorophenyl, 2,4,6-trichlorophenyl, 2,4-dichloro-5-fluorophenyl, 2-trifluoromethylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-pentafluoro ethylphenyl, 4-heptafluoro propyl phenyl, 4-nonafluoro butylphenyl, 4-undeca fluoro pentylophenyl, 4-trideca fluoro hexyl phenyl, 2,3-bis (trifluoromethyl) phenyl, 2,4-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,4-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,5-bis (trifluoromethyl) phenyl, 3,4,5-tris (trifluoromethyl) phenyl, 2-nitrophenyl, 3-nitrophenyl, 4-nitrophenyl, 2-benzyl oxyphenyl, 3-benzyl oxyphenyl, 4-benzyl oxyphenyl, 4-(2-phenyl ethoxy) phenyl, 4-(3-phenyl propoxy) phenyl, 4-(4-phenyl butoxy) phenyl, 4-(5-phenyl pentyloxy) phenyl, 4-(6-phenylhexyl oxy) phenyl, 2,4-dibenzyl oxy phenyl, 3,5-dibenzyl oxy phenyl, 4-benzyl oxy-3,5-dimethoxyphenyl, 2-phenoxyphenyl, 3-phenoxyphenyl, 4-phenoxyphenyl, 2-methylthio phenyl, 3-methylthio phenyl, 4-methylthio phenyl, 4-ethylthio phenyl, 4-propylthio phenyl, 4-butylthio phenyl, 4-pentyl thiophenyl, 4-hexyl thiophenyl, 2,4-dimethyl thiophenyl, 3,4-dimethyl thiophenyl, 3,5-dimethyl thiophenyl, 2-methylsulfinyl phenyl, 3-methylsulfinyl phenyl, 4-methylsulfinyl phenyl, 4-ethyl sulphinyl phenyl, 4-propylsulphinyl phenyl, 4-butyl sulphinyl phenyl, 4-pentyl sulphinyl phenyl, 4-hexyl sulphinyl phenyl, 2-methylsulfonyl phenyl, 3-methylsulfonyl phenyl, 4-methylsulfonyl phenyl, 4-ethylsulfonyl phenyl, 4-propyl sulfonyl phenyl, 4-butylsulfonyl phenyl, 4-pentyl sulfonyl phenyl, 4-hexyl sulfonyl phenyl, 2-trifluoromethoxyphenyl, 3-trifluoromethoxyphenyl, 4-trifluoromethoxyphenyl, 4-pentafluoro ethoxyphenyl, 4-heptafluoropropoxy phenyl, 4-nonafluoro butoxy phenyl, 4-undeca fluoro pentyloxyphenyl, 4-trideca fluoro hexyloxyphenyl, 2-carbomethoxyphenyl, 3-carbomethoxyphenyl, 4-carbomethoxyphenyl, 4-ethoxycarbonyl phenyl, 4-propoxy carbonyl phenyl, 4-butoxycarbonyl phenyl, 4-pentyl oxycarbonyl phenyl, 4-hexyl oxycarbonyl phenyl, 2-cyanophenyl, 3-cyanophenyl, 4-cyanophenyl, (1,1'-biphenyl)-4-yl, (1,1'-biphenyl)-3-yl (1,1'-biphenyl)-2-yl, 2-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 3-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(diethoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(dimethoxyphosphoryl methyl) phenyl, 4-(dipropoxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(dihexyl oxy phosphoryl methyl) phenyl, 4-(2-(dimethoxyphosphoryl) ethyl) phenyl, 4-(2-(diethoxy phosphoryl) ethyl) phenyl, 4-(N-[3,4,5-trimethoxy benzoyl] amino) phenyl, 3-(N-[3,4,5-trimethoxy benzoyl] amino) phenyl, 2-(N-[3,4,5-trimethoxy benzoyl] amino) phenyl, 4-(N-[3,4,5-tri ethoxy benzoyl] amino) phenyl, 4-(N-[3,4,5-tri propoxy benzoyl] amino) phenyl, 4-(N-[2,3,4-trimethoxy benzoyl] amino) phenyl, 4-(N-[2,4,6-trimethoxy benzoyl] amino) phenyl, 2-acetoxyphenyl, 3-acetoxyphenyl, 4-acetoxyphenyl, 4-propionyloxy phenyl, 4-butyryl oxy phenyl, 4-valeryl oxy phenyl, 4-pivaloyloxy phenyl, 4-hexanoyloxy phenyl, 4-heptanoyloxy phenyl, 2,3-diacetoxy phenyl, 2,4-diacetoxy phenyl, 3,4-diacetoxy phenyl, 3,5-diacetoxy phenyl, 3,4,5-triacetoxy phenyl, 4-acetoxy-3,5-dimethoxyphenyl, 2-hydroxyphenyl, 3-hydroxyphenyl, 4-hydroxyphenyl, 2,3-dihydroxyphenyl, 2,4-dihydroxyphenyl, 3,4-dihydroxyphenyl, 3,5-dihydroxyphenyl, 3,4,5-trihydroxyphenyl.

(0027)

Preferred derivative represented by the aforesaid general formula (1) of this invention as an active ingredient of pharmaceutical is selected from the compound wherein R1 is alkyl group and X is CH or C-Ph, and compound wherein X is nitrogen atom and Z is C-CN or C(CO)NH₂ in the said general formula (1), and among these, the one in which R1 is alkyl group and R3 is hydrogen atom is more preferably. Moreover, among these preferable condensed ring pyrimidine derivatives, it is further preferred the one wherein R2 is naphthyl group or phenyl group containing, as substituent, 1-2 lower alkyl thio groups, halogen substituted lower alkyl groups, halogen atoms or 3 lower alkoxy groups.

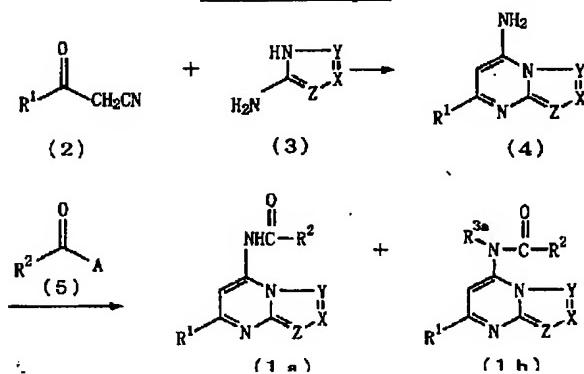
(0028)

As the most preferred embodiment example of effective ingredient in the drug composition of this invention, 5-n-butyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine, 2-n-butyl-8-cyano-4-(2,4-dichloro benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine and 2-n-butyl-8-cyano-4-(3,4,5-trimethoxy benzoyloxy) imidazo[1,5-a]pyrimidine can be exemplified.

(0029)

The condensed ring pyrimidine derivatives comprising the effective ingredient of this invention can be produced using various processes. The example will be explained in detail by reference to Reaction Steps as follows.

(0030)

Reaction Step-1

(0031)

(Wherein, R1, R2, X, Y and Z are the same as above, R3a is a group -(CO)R2 (R2 is the same as above), and A denotes a halogen atom.)

In the aforesaid reaction step formula-1, the condensation reaction of nitrile derivative (2) and compound (3) is carried out in inert solvent such as for example benzene, toluene, xylene, acetic

acid, ethanol and the like under the condition of the temperature in a range of room temperature to reflux temperature over a period of 3-50 hours approx. Moreover, it is general that used rate of both compounds is approximately equimolar quantity.

(0032)

Thereafter, compound (4) obtained by the aforesaid reaction can be converted to the compound of this invention (1a) by reacting with acid halide (5). Moreover, during this procedure, there is the case to obtain the compound (1b) as the coproduct. This reaction can be carried out in the presence of deoxidizer in a suitable solvent. Wherein as solvent, for example aromatic to aliphatic hydrocarbons such as benzene, toluene, xylene, light petroleum and the like, chain-form to cyclic ethers such as diethyl ether, dimethoxyethane, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxane and the like, ketones such as acetone, ethyl methyl ketone, acetophenone and the like, halogenated hydrocarbon such as dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, 1,2-dichloroethane and the like can be exemplified. Moreover as deoxidizer, for example tertiary amines such as triethylamine, N,N-diethylaniline, N-methylmorpholine, pyridine, 4-dimethylaminopyridine and the like, alkali metal hydride such as sodium hydride, potassium hydride and the like can be preferably exemplified.

(0033)

The quantity used of acid halide (5) and deoxidizer with respect to compound (4) in the aforesaid reaction is not restricted in particular, but it is usually suitable that the acid halide is used approximately equimolecular amount and the deoxidizer is used equimolecular amount-excess molar amount, and reaction is completed in about 0.5-20 hours under the condition of the range of room temperature to reflux temperature. Moreover, generally, if the quantity used of acid halide is increased, there is a tendency to increase the yield of compound (1b).

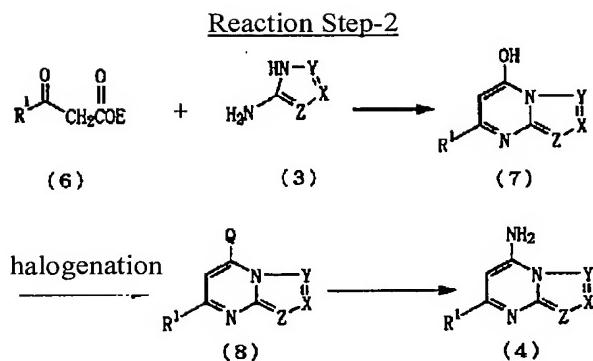
(0034)

Moreover, it is possible to obtain the compound (1b) by carrying out the reaction with acid halide (5) once again with respect to compound (1a) in the same way as above .

(0035)

Wherein, intermediate compound (4) in the said Reaction Step-1 can be produced by process shown in for example following Reaction Step-2.

(0036)



(0037)

(Wherein, R1, X, Y and Z are the same as above, E denotes a lower alkyl group and Q denotes a halogen atom respectively.)

The condensation reaction of compound (6) and compound (3) in the aforesaid Reaction Step-2 is carried out in suitable inert solvent under the temperature condition in a range of room temperature-boiling point of solvent. As inert solvent used therein, for example acetic acid, ethanol, benzene, toluene, xylene, THF can be exemplified. In general, used rate of compound (6) and compound (3) is suitably made almost equimolar amount, and reaction is completed to require the time over a period of about 2-5 hours.

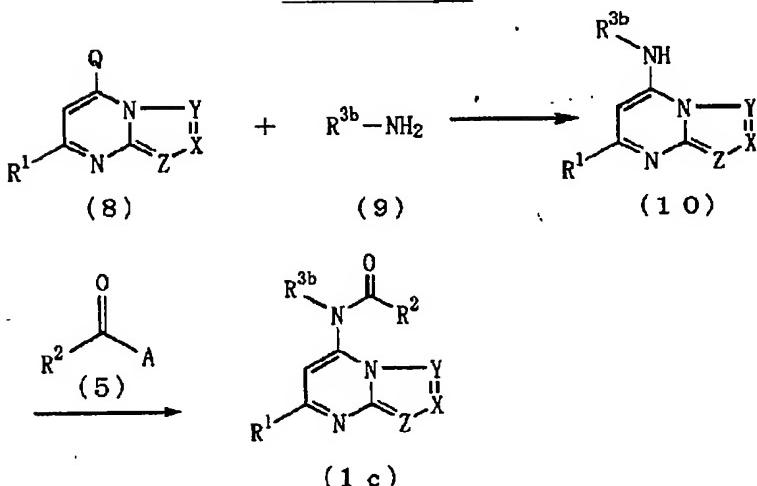
(0038)

Halogenation of compound (7) obtained in the aforesaid can be carried out using suitable halogenating agent, for example phosphorus oxychloride, phosphorous oxybromide and the like. Because the aforesaid halogenating agent has a role of the solvent, too, solvent is not required to use in particularly in the said reaction, but other inert solvent such as benzene, toluene, xylene and the like may be used. Moreover, in accordance with requirements, deoxidizer such as N,N-dimethylaniline, N,N-diethylaniline, triethylamine and the like can be added in 1-10 times molar quantity. The reaction is carried out under the temperature condition of room temperature-150°C approx over a period of about 0.5-12 hours.

(0039)

Halide (8) obtained by the aforesaid reaction can be converted to compound (4) by treating with ammonia water. The solvent is not required in particular for this treatment, and usually can be carried out by heating compound (8) together with excess ammonia water for 1-12 hours approx at around 100-150°C.

(0040)

Reaction Step-3

(0041)

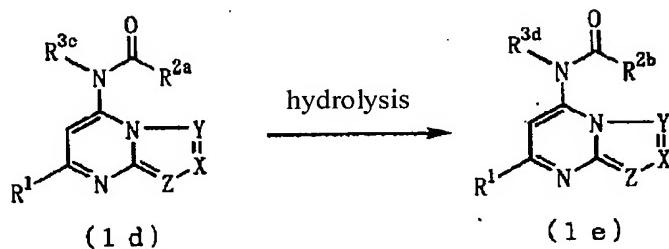
(Wherein, R1, R2, A, Q, X, Y and Z are the same as above. R3b denotes a lower alkyl group.)

The effective ingredient compound of this invention (1c) can be produced using process shown in the said Reaction Step-3. In other words, firstly the compound (8) and amine (9) are treated for about 1-6 hours under the temperature condition of about reflux temperature in the presence of deoxidizer such as sodium bicarbonate, sodium carbonate, potassium carbonate and the like in an inert solvent such as methanol, ethanol and the like, and by reacting the thereby obtained compound (10) with acid halide (5), it can be made into compound (1c).

(0042)

The reaction of acid halide (5) and the aforesaid compound (10) can be carried out in accordance with process shown in former Reaction Step-1.

(0043)

Reaction Step-4

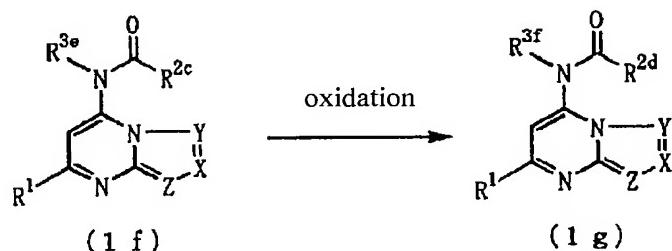
(0044)

(Wherein, R1, X, Y and Z are the same as above. R2a denotes a phenyl group containing lower alkanoyloxy group as substituent and also optionally containing 1-2 groups selected from the lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, halogen substituted lower alkyl group, nitro group, phenyl lower alkoxy group, phenoxy group, halogen substituted lower alkoxy group, cyano group, phenyl group and lower alkanoyloxy group. R3c denotes a hydrogen atom, lower alkyl group or group-(CO)-R2a (R2a is the same as above), R2b denotes the one wherein a part corresponding to lower alkanoyloxy group in substituted phenyl group defined by R2a becomes hydroxyl group. R3d denotes a hydrogen atom, lower alkyl group or group-(CO)-R2b (R2b is the same as above).)

The effective ingredient compound of this invention (1d) can be converted to the effective ingredient compound of this invention (1e) by hydrolysing. The said hydrolysis reaction can be carried out by treating with sodium hydroxide aqueous solution, potassium hydroxide aqueous solution in an inert solvent such as methanol, ethanol and the like. Generally, the reaction is completed in 10 mins-3 hours under temperature condition of 0°C-room temperature.

(0045)

Reaction Step-5



(0046)

(Wherein, R1, X, Y and Z are the same as above. R2c denotes a phenyl group containing lower alkyl thio group as substituent and also optionally containing 1-2 groups selected from the lower alkyl group, lower alkoxy group, halogen atom, halogen substituted lower alkyl group, nitro group, phenyl lower alkoxy group, phenoxy group, halogen substituted lower alkoxy group, cyano group, phenyl group and lower alkyl thio group. R3e denotes a hydrogen atom, lower alkyl group or group-(CO)-R2c (R2c is the same as above), R2d denotes the one wherein a part corresponding to lower alkyl thio group in substituted phenyl group defined by R2c becomes lower alkyl sulfinyl group or lower alkyl sulphonyl group and R3f denotes a hydrogen atom, lower alkyl group or group-(CO)-R2d (R2d is the same as above).)

Oxidation reaction of compound (1f) is carried out using hydrogen peroxide water, m-chloroperbenzoic acid, sodium periodate and the like as oxidant in inert solvent such as acetic acid, dichloromethane, carbon tetrachloride and the like.

(0047)

Wherein, when the aforesaid oxidation reaction is confined at lower alkyl sulfinyl group, the quantity of the said oxidant used is made 1-small excess of equivalent amount and reaction may be carried out for 15 mins-2 hours at temperature of 0°C-room temperature approx.

(0048)

On the other hand, when the aforesaid oxidation reaction is proceeded to lower alkyl sulphonyl group, the quantity of the said oxidant used is made 2-excess equivalent, and moreover reaction may be carried out with the addition of catalyst such as sodium tungstate and the like in accordance with requirements, for 15 mins-2 hours at room temperature to reflux temperature approx. Moreover, it is also possible to produce the said sulfonyl compound by oxidising the aforesaid sulfinyl compound once again. The reaction conditions in that case may be any of 2 of the aforesaid conditions.

(0049)

The effective ingredient compound of this invention can be made into the pharmacologically acceptable acid addition salt by causing to undergo an addition reaction with suitable acidic compound according to normal method, and the effective ingredient of the drug composition of this invention includes such acid addition salts. The said acid addition salts have the pharmacological activity same as the free-formed compound, and in the same way, it can be used as an active ingredient of pharmaceutical.

(0050)

As the acidic compound which can form the aforesaid acid addition salt, for example inorganic acid such as hydrochloric acid, sulphuric acid, phosphoric acid, hydrobromic acid or the like and organic acid such as maleic acid, fumaric acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, methanesulfonic acid, benzenesulfonic acid or the like can be exemplified.

(0051)

Moreover, among the compounds of this invention, the compound wherein R3 is hydrogen atom can be made into other copper salts such as alkali metal salt, for example sodium salt, potassium salt and the like and alkaline earth metal salt, for example calcium salt, magnesium salt and the like in accordance with normal methods, and such salts are included in the range of the effective

ingredient of this invention, and can be used as an active ingredient of pharmaceutical in the same way.

(0052)

The target compound obtained using the aforesaid each step can be readily isolated and purified by ordinary separation means. As this separation means, various conventional processes, for example solvent extraction method, recrystallization method, column chromatography, ion exchange chromatography and the like can be exemplified.

(0053)

The drug composition of this invention is made into a general drug preparation using the said effective ingredient compound together with suitable non-toxic carrier, and used. As the aforesaid carrier used for drug preparation, corresponding to conditions of use of preparation, usually used diluent or excipient such as filler, expander, binding agent, humectant, disintegrating agent, surface active agent, lubricant can be given as example and these are suitably selected and used corresponding to administration unit form of preparation to be obtained.

(0054)

As administration unit form of the aforesaid drug composition (drug preparation), various forms can be selected corresponding to therapy objective, and, as representative examples thereof, tablet, pill, powder, liquid agent, suspension, emulsion, granule, encapsulated formulation, suppository, injection (liquid agent, suspension or the like), ointment and the like may be proposed.

(0055)

When forming into tablet, as the aforesaid preparation carrier, for example excipient such as lactose, refined sugar, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silica, potassium phosphate and the like, binding agent such as water, ethanol, propanol, single syrup, glucose liquid, starch liquid, gelatin solution, carboxymethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone and the like, disintegrating agent such as carboxymethylcellulose sodium, carboxymethylcellulose calcium, low degree of substitution hydroxypropylcellulose, dry starch, sodium alginate, agar powder, laminaran powder, sodium bicarbonate, calcium carbonate and the like, surfactant such as polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, stearic acid monoglyceride and the like, inhibitor of disintegration such as refined sugar, stearin, cacao butter, hydrogenated oil or the like, adsorption enhancer such as quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate and the like, moisture retaining agent such as glycerol, starch and the like, adsorbent such

as starch, lactose, kaolin, bentonite, colloidal silica or the like, lubricant such as purified talc, stearate, boric acid powder, polyethyleneglycol and the like can be used.

(0056)

Further the tablet can be made into the tablet coated with ordinary agent coating in accordance with requirements, for example sugar coated tablet, gelatin encapsulation tablet, enteric coated tablet, film coating tablet or double tablet, multilayer tablet.

(0057)

When formed into the form of a pill, excipient such as for example carrier such as glucose, lactose, starch, cacao butter, hardened vegetable oil, kaolin, talc and the like, binding agent such as powdered gum arabic, tragacanth powder, gelatin, ethanol and the like, disintegrating agent such as laminaran, agar and the like can be used as preparation carrier.

(0058)

When formed into a form of suppository, as preparation carrier, for example polyethyleneglycol, cacao butter, higher alcohol, esters of higher alcohol, gelatin, semi-synthetic glyceride and the like can be used.

(0059)

Encapsulated formulation is usually prepared according to normal method, by mixing effective ingredient compound of this invention with the various preparation carrier exemplified above and packing into hard gelatin capsule, soft capsule and the like.

(0060)

When the drug preparation of this invention is prepared as injection agent such as liquid agent, emulsion, suspension and so on, such materials are sterilized and preferably made isotonic with blood, and when formed into such forms, as a diluent, for example, water, ethanol, macrogol, propylene glycol, ethoxylation isostearyl alcohol, polyoxyisostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester species as can be used. Moreover, in this case, sufficient sodium chloride, dextrose or glycerol to form an isotonic solution may be contained in agent of this invention, and moreover ordinary solubilizer, buffer agent, analgesic or the like may be added.

(0061)

Furthermore, in the drug preparation of this invention, colorant, preservative, odorant, flavor agent, sweetener and so on and other pharmaceutical can be contained in accordance with requirements.

(0062)

When formed into a form of ointment such as paste, cream, gel and the like, for example white petrolatum, paraffin, glycerol, cellulose derivative, polyethyleneglycol, silicone, bentonite and the like can be used as diluent.

(0063)

The amount of effective ingredient compound represented by general formula (1) to be contained in the drug preparation of this invention is suitably selected from a wide range without restriction in particular, but usually one containing an amount of about 1-70 wt.% approximately in the drug preparation is satisfactory.

(0064)

Administration method of the drug preparation of this invention is not limited in particular, and it is determined corresponding to various formulations, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like. For example, tablet, pill, liquid agent, suspension, emulsion, granule and encapsulated formulation are administered orally, and injection is used alone or mixed with ordinary adjuvant fluid such as dextrose, amino acid or the like, and administered intravenously, and further it is administered alone intramuscularly, intracutaneously, subcutaneously or intraperitoneally in accordance with requirements, and, the suppository is administered rectally.

(0065)

The dose of the aforesaid drug preparation is suitably selected by using the method of use thereof, age of patient, the distinction of sex, other conditions, degree of disease or the like, but usually the amount of the effective ingredient compounds is about 0.5-20 mg, preferably 1-10 mg per 1 kg bodyweight per day, and said preparation can be administered by being divided 1-4 times per day.

(0066)**Examples**

Hereinafter, in order to describe this invention in further detail, production examples of raw material compound for production of the compound which is the effective ingredient of this invention may be proposed as Reference Examples, and then production examples of the effective ingredient compounds of this invention may be proposed as Examples. Furthermore, Pharmaceutical Test Examples carried out by using such effective ingredient compounds and Preparation Examples prepared the drug composition of this invention are proposed.

(0067)

Reference Example 1Production of 4-amino-8-cyano-2-phenylimidazo[1,5-a]pyrimidine

5-amino-4-cyanoimidazole 1.9 g and benzoyl acetonitrile 2.6 g were dissolved in acetic acid 5 ml, and the mixture was stirred at 100°C for 24 hours. The reaction liquor was concentrated under reduced pressure, and chloroform-ethyl acetate was added to the residue, the precipitated crystals were recovered by filtration, washed successively with water and ethyl acetate and recrystallised from ethanol, and the target compound 630 mg (mp.: 314-316°C) was obtained.

(0068)

Reference Examples 2-10

In the same way as in Reference Example 1, following raw material compounds were produced.

(0069)

- (2) 4-amino-2-n-butyl-8-cyano imidazo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 256-258°C),
- (3) 7-amino-5-ethyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 194-197°C, recrystallization solvent: ethanol-n-hexane),
- (4) 7-amino-5-n-propyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 139-142°C, recrystallization solvent: ethanol-n-hexane),
- (5) 7-amino-5-n-butyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 149-151°C, recrystallization solvent: chloroform-n-hexane),
- (6) 7-amino-5-n-pentyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 178-181°C, recrystallization solvent: ethanol-n-hexane)
- (7) 7-amino-5-n-octyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 148-150°C, recrystallization solvent: ethanol-n-hexane),
- (8) 4-amino-2-n-butyl-8-carbamoyl imidazo[1,5-a]pyrimidine,
- (9) 7-amino-5-n-butyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 211-213°C, recrystallization solvent: ethanol-n-hexane),
- (10) 7-amino-5-ethyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine (mp.: 224-226°C, recrystallization solvent: ethanol-n-hexane).

(0070)

Reference Example 11Production Step (1) of 7-amino-5-n-butyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine

3-amino-1,2,4-triazole 34.6 g and 3-oxo heptanoic acid methyl ester 65.0 g of toluene 40 ml solution were heated under reflux at 110°C for three hours. It was cooled, and thereafter, toluene was distilled under reduced pressure, and the residue was recrystallised from ethanol-n-hexane,

and colourless crystals 63.9 g of 5-n-butyl-7-hydroxy-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine was obtained.

(0071)

Step (2)

Oxy basic phosphorus 80 ml was added to 19.2 g crystals obtained in the aforesaid Step (1), and the mixture was heated under reflux for one hour. On completion of the reaction, it was concentrated under reduced pressure, and the residue was discharged into iced water, and the mixture was neutralized with anhydrous sodium acetate, extracted with dichloromethane, and the organic layer was recovered. This was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and thereafter dried with anhydrous sodium sulphate, and concentration was carried out under reduced pressure. The obtained residue was purified by silica gel column chromatography (eluate: ethyl acetate : n-hexane = 1 : 2), and pale red oily substance 14.9 g of 5-n-butyl-7-chloro-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine was obtained.

(0072)

Compound 8.8 g obtained in the aforesaid step and 25 % ammonia water 100 ml were enclosed in stainless sealed tube and it was heated at 120°C for 22 hours. After cooling, the precipitated crystals were recovered by filtration, and after washing with water, recrystallised from methanol-n-hexane, and colourless crystals 3.7 g of target compound were obtained. This was the same compound shown in Reference Example 5 (5).

(0073)

Example 1

Production of 8-cyano-2-phenyl-4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine

Crystals 300 mg obtained in Reference Example 1 was added in pyridine 3.0 ml, and while stirring under ice-cooling, 3,4,5-trimethoxy benzoyl chloride 294 mg was added. This suspension was stirred at 0°C for one hour, and thereafter at room temperature for ten hours. Chloroform was added to the liquid reaction mixture, and the precipitated crystals were recovered by filtration, washed successively with water, ethanol and chloroform, and crystals 100 mg of target compound was obtained. The structure and melting point of the obtained compounds are shown in Table 1.

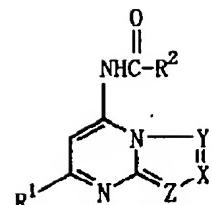
(0074)

Examples 2-13

In the same way as in Example 1, each compound in accordance with Table 1 was produced.

(0075)

Table 1



Me= material group, Et=ethyl group, n-Pr= n-propyl group, n-Bu= n-butyl group, n-Pe= n-pentyl group, n-Oct= n-octyl group, ph= phenyl group.

No.	R ¹	R ²	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallization solvent)
1	Ph		N	CH	C-CN	263~265
2	n-Bu		N	CH	C-CN	178~180 (Ethyl acetate-n-hexane)
3	n-Bu	Ph	CH	N	N	160~162 (Ethanol-n-hexane)
4	n-Bu		CH	N	N	150~151 (Ethanol-n-hexane)
5	n-Bu		CH	N	N	140~142 (Ethanol-n-hexane)
6	n-Bu		CH	N	N	200~202 (Ethanol-n-hexane)

(0076)

Table 1 (continued)

No.	R ¹	R ²	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis- ation solvent)
7	Et		CH	N	N	179~181 (Ethanol-n- hexane)
8	n-Pr		CH	N	N	154~156 (Ethanol-n- hexane)
9	n-Bu		CH	N	N	148~150 (Ethanol-n- hexane)
10	n-Pe		CH	N	N	136~138 (Ethanol-n- hexane)
11	n-Oct		CH	N	N	101~103 (Ethanol-n- hexane)
12	n-Bu		CH	N	N	170~172 (Ethanol-n- hexane)
13	n-Bu		CH	N	N	124~126 (Ethyl acetate-n- hexane)

(0077)

Examples 14-39

The reaction same as in the said Reference Examples and Examples were carried out using suitable starting materials, and the following each compound were produced. Such compounds can be used as effective ingredients of this invention.

(0078)

Example 14

4-benzoylamino-2-n-butyl-8-cyano imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0079)

Example 15

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-trifluoromethyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0080)

(mp.: 192-195°C, recrystallization solvent: diethyl ether)

Example 16

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-methylbenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0081)

Example 17

2-n-butyl-4-(2-chlorobenzoylamino)-8-cyano imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0082)

(mp.: 205-207°C, recrystallization solvent: ethanol-water).

Example 18

8-cyano-2-ethyl-4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0083)

Example 19

8-cyano-2-n-octyl-4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0084)

Example 20

2-n-butyl-4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0085)

Example 21

2-ethyl-4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0086)

Example 22

2-n-octyl-4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0087)

Example 23

2-n-butyl-4-(2-trifluoromethyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0088)

Example 24

2-n-butyl-4-(2-methylbenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0089)

Example 25

2-n-butyl-4-(2-chlorobenzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0090)

Example 26

5-methyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0091)

Example 27

5-phenyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0092)

Example 28

7-benzoylamino-5-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0093)

Example 29

7-(2-methylbenzoyl amino)-5-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0094)

Example 30

7-(2-chlorobenzoylamino)-5-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0095)

Example 31

5-phenyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0096)

Example 32

5-n-butyl-7-(3,4,5-tri ethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0097)

Example 33

5-n-butyl-7-(2-pentafluoro ethyl benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0098)

Example 34

5-n-hexyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0099)

Example 35

5-n-heptyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0100)

Example 36

5-n-nonyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(00101)

Example 37

5-n-decyl-7-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0102)

Example 38

5-n-butyl-7-(2,3,4-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0103)

Example 39

5-n-butyl-7-(2,4,5-trimethoxy benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0104)

Examples 40 and 41

Production of 2-n-butyl-8-cyano-4-(2-methoxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine and 2-n-butyl-8-cyano-4-(N,N-bis [2-methoxybenzoyl] amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine

Using the compound obtained in Reference Example 2 and 2-methoxybenzoyl chloride, the reaction same as in Example 1 was carried out, and crude product was recrystallised from

dichloromethane-diethyl ether, and colourless crystals of 2-n-butyl-8-cyano-4-(2-methoxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine were obtained. Thereafter the aforesaid recrystallization mother liquor was concentrated, and the residue was recrystallised from ethyl acetate, and colourless crystals of 2-n-butyl-8-cyano-4-(N,N-bis [2-methoxybenzoyl] amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine were obtained. The structure and melting point of each obtained compound are shown in Table 2.

(0105)**Examples 42-54**

In the same way as in Example 1, each compound in accordance with Table 2 was produced.

(0106)**Example 55**Production of 5-n-butyl-7-(2-methylsulfinyl benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine

30 % hydrogen peroxide water 0.4 g was added to acetic acid 20 ml solution of compound 1.0 g obtained in Example 54, and the mixture was stirred at room temperature for six hours. On completion of the reaction, water was added, and extraction was carried out with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, and was dried with anhydrous sodium sulphate, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluate: chloroform : ethyl acetate = 1 : 2 to chloroform : methanol = 10 : 1), and furthermore it was recrystallised from ethanol-n-hexane, and colourless crystals 0.76 g of target compound were obtained. The structure and melting point of the obtained compound are shown in Table 2.

(0107)**Example 56**Production of 5-n-butyl-7-(2-methylsulfonyl benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine

30 % hydrogen peroxide water 0.8 g was added to acetic acid 20 ml solution of compound 1.0 g obtained in Example 54, and the mixture was stirred at 80°C for two hours. On completion of the reaction, water was added, and extraction was carried out with ethyl acetate. The ethyl acetate layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried with anhydrous sodium sulphate, and concentration was carried out under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform : ethyl acetate = 1 : 2 to chloroform : methanol = 10 : 1) and further it was recrystallised from ethanol-n-hexane, and colourless crystals 0.67 g of target compound was obtained. The structure and melting point of the obtained compound are shown in Table 2.

(0108)

Example 57

In the same way as in Example 1, compound in accordance with Table 2 was produced.

(0109)**Example 58**

In the same way as in Example 56, compound in accordance with Table 2 was produced.

(0110)**Examples 59-74**

In the same way as in Example 1, each compound in accordance with Table 2 was produced.

(0111)**Example 75**

In the same way as in Example 55, compound in accordance with Table 2 was produced.

(0112)**Example 76**

In the same way as in Example 1, compound in accordance with Table 2 was produced.

(0113)**Example 77**Production of 5-n-butyl-7-(4-hydroxybenzoyl amino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine

The ethanol 20 ml suspension of compound 1.41 g obtained in Example 76 was cooled to 0°C, and thereto was added 2N sodium hydroxide aqueous solution 5 ml and the mixture was stirred at 0°C for one hour. On completion of the reaction, it was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with water and was washed with dichloromethane. The aqueous layer was made acidic by adding hydrochloric acid, and precipitated crude crystals were recovered by filtration, and recrystallised from ethanol-chloroform-n-hexane, and colourless crystals 1.12 g of target compound were obtained. The structure and melting point of the obtained compound are shown in Table 2.

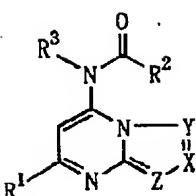
(0114)**Example 78**Production of 5-n-butyl-7-(N-n-butyl-N-[3,4,5-trimethoxy benzoyl] amino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine

Compound 3.16 g obtained in Step (2) of Reference Example 11, n-butyl amine 1.10 g and sodium bicarbonate anhydride 1.26 g were added to ethanol 20 ml, and the mixture was stirred at 100°C for two hours. On completion of the reaction, it was concentrated under reduced pressure,

and water was added to the residue and extraction was carried out with ethyl acetate. The organic layer was recovered, dried with anhydrous sodium sulphate, and concentration was carried out under reduced pressure, and the crude product was obtained. This was purified by silica gel column chromatography (eluate; chloroform : ethyl acetate = 1 : 2) and further it was recrystallised from n-hexane, and 5-n-butyl-7-n-butylamino-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine 2.72 g was obtained. Thereafter, using the obtained compound 1.12 g and 3,4,5-trimethoxy benzoyl chloride 1.08 g, colourless crystals 0.52 g of target compound was obtained in the same way as in Example 1. The structure and melting point of the obtained compound are shown in Table 2.

(0115)

Table 2

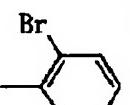
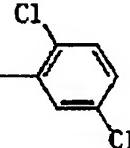
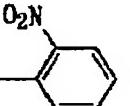
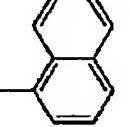
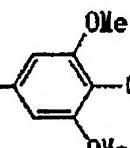


Me= material group, Et=ethyl group, n-Bu= n-butyl group, Ph= phenyl group, Ac= acetyl group.

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis ation solvent)
40	n-Bu		H	N	CH	C-CN	220~222 (Dichlorometh ane-diethyl ether)
41	n-Bu			N	CH	C-CN	183~185 (Ethyl acetate)
42	n-Bu		H	N	CH	C-CN	174~176 (Ethyl acetate-n- hexane)
43	n-Bu		H	N	CH		210 or more (Decompositi on) (Ethanol wat er)
44	n-Bu		H	N	CH	C-CN	157~159 (Ethyl acetate-n- hexane)

(0116)

Table 2 (continued)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallisa- tion solvent)
45	n-Bu		H	N	CH	C-CN	204~206 (Ethyl acetate-n- hexane)
46	n-Bu		H	N	CH	C-CN	194~196 (Ethyl acetate-n- hexane)
47	n-Bu		H	N	CH	C-CN	207~209 (Ethyl acetate diisopropyl ether)
48	n-Bu		H	N	CH	C-CN	203~205 (Ethanol wat- er)
49	n-Bu		H	N	CH	C-CN	185~187 (Ethyl acetate)
50	Et		H	C-Ph	N	N	216~218 (Dichlorome- thane-n- hexane)

(0117)

Table 2 (continued)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis- ation solvent)
51	n-Bu		H	C-Ph	N	N	187~189 (Dichloroethane-n-hexane)
52	n-Bu		H	CH	N	N	170~172 (Ethanol-n-hexane)
53	n-Bu		H	CH	N	N	163~165 (Ethanol-n-hexane)
54	n-Bu		H	CH	N	N	128~130 (Ethanol-n-hexane)
55	n-Bu		H	CH	N	N	194~196 (Ethanol-n-hexane)
56	n-Bu		H	CH	N	N	211~213 (Ethanol-n-hexane)

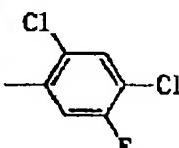
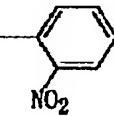
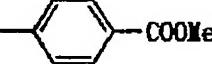
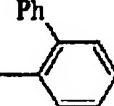
(0118)

Table 2 (continued)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis- ation solvent)
57	n-Bu		H	CH	N	N	144~146 (Ethanol-n- hexane)
58	n-Bu		H	CH	N	N	162~164 (Ethanol-n- hexane)
59	n-Bu		H	CH	N	N	203~206 (Ethanol-n- hexane)
60	n-Bu		H	CH	N	N	141~143 (Ethanol-n- hexane)
61	n-Bu		H	CH	N	N	106~108 (Ethanol-n- hexane)
62	n-Bu		H	C-Ph	N	N	207~209 (Ethanol-n- hexane)

(0119)

Table 2 (continued)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis- ation solvent)
63	n-Bu		H	CH	N	N	171~173 (Ethanol-n- hexane)
64	n-Bu		H	CH	N	N	136~138 (Ethanol-n- hexane)
65	n-Bu		H	CH	N	N	143~145 (Ethyl acetate-n- hexane)
66	n-Bu		H	CH	N	N	124~126 (Ethanol-n- hexane)
67	n-Bu		H	CH	N	N	169~171 (Ethanol-n- hexane)
68	n-Bu		H	CH	N	N	Oily substance ¹ H-NMR (1)

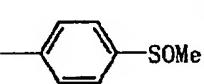
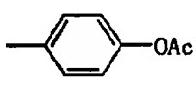
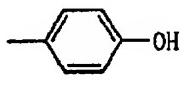
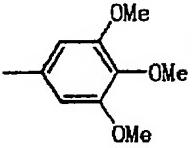
(0120)

Table 2 (continued)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis- ation solvent)
69	n-Bu		H	CH	N	N	Oily substance ¹ H-NMR (2)
70	n-Bu		H	CH	N	N	202~205 (Chloroform- n-hexane)
71	n-Bu		H	CH	N	N	98~100 (Ethanol-n- hexane)
72	n-Bu		H	CH	N	N	166~168 (Ethanol-n- hexane)
73	n-Bu		H	CH	N	N	157~159 (Ethanol-n- hexane)
74	n-Bu		H	CH	N	N	141~143 (Ethanol-n- hexane)

(0121)

Table 2 (continued)

No.	R ¹	R ²	R ³	X	Y	Z	mp. (°C) (Recrystallis- ation solvent)
75	n-Bu		H	CH	N	N	115~118 (Ethanol-n- hexane)
76	n-Bu		H	CH	N	N	105~107 (Ethanol-n- hexane)
77	n-Bu		H	CH	N	N	260~262 (Ethanol- chloroform- n-hexane)
78	n-Bu		n-Bu	CH	N	N	102~104 (Ethanol-n- hexane)

(0122)

Table 2 (continued)

No.	1H-NMR (δ : ppm)
68	0. 96 (3H, t, J = 7. 3), 1. 3~1. 5 (2H, m), 1. 7~1. 9 (2H, m), 2. 89 (2H, t, J = 7. 8), 7. 2~7. 7 (8H, m), 7. 82 (1H, s), 7. 90 (1H, m), 8. 14 (1H, s), 8. 77 (1H, brs) [CDCl ₃]
69	0. 97 (3H, t, J = 7. 3), 1. 28 (6H, t, J = 7. 1), 1. 4~1. 5 (2H, m), 1. 8~1. 9 (2H, m), 2. 96 (2H, t, J = 7. 8), 3. 27 (2H, d, J = 22), 4. 0~4. 1 (4H, m), 7. 54 (2H, dd, J = 8. 4, 2. 5), 7. 9~8. 0 (8H, m), 8. 41 (1H, s), 9. 68 (1H, brs) [CDCl ₃]

(0123)

Examples 79-141

The following each compound can be produced by carrying out the reaction same as in Reference Examples and Examples using suitable starting materials. All these compounds can be used as effective ingredients in this invention.

(0124)

Example 79

7-(4-benzyloxy benzoylamino)-5-n-butyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0125)

Example 80

7-(2-benzyloxy benzoylamino)-5-n-butyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0126)

Example 81

5-n-butyl-7-(2-phenoxy benzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0127)

Example 82

5-n-butyl-7-(2-methylthio benzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0128)

Example 83

5-n-butyl-7-(2-methylsulfinyl benzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0129)

Example 84

5-n-butyl-7-(2-methylsulfonyl benzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0130)

Example 85

5-n-butyl-7-(2-chlorobenzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0131)

Example 86

5-n-butyl-7-(2,4-dichloro-5-fluorobenzoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0132)

Example 87

5-n-butyl-7-(2-nitrobenzoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0133)

Example 88

5-n-butyl-2-phenyl-7-(2-trifluoromethyl benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0134)

Example 89

5-n-butyl-2-phenyl-7-(4-trifluoromethoxybenzoyl amino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0135)

Example 90

5-n-butyl-7-(4-methoxycarbonyl benzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0136)

Example 91

5-n-butyl-7-(4-cyano benzoylamino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0137)

Example 92

5-n-butyl-2-phenyl-7-(2-phenylbenzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0138)

Example 93

5-n-butyl-7-(4-diethoxy phosphoryl methylbenzoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0139)

Example 94

5-n-butyl-2-phenyl-7-(4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) benzoylamino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0140)

Example 95

5-n-butyl-7-(1-naphthoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0141)

Example 96

5-n-butyl-7-(2-furoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0142)

Example 97

5-n-butyl-2-phenyl-7-(2-thenoyl amino)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0143)

Example 98

5-n-butyl-7-(isonicotinoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0144)

Example 99

7-(2-acetoxy benzoylamino)-5-n-butyl-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0145)

Example 100

5-n-butyl-7-(2-hydroxybenzoyl amino)-2-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine.

(0146)

Example 101

2-n-butyl-4-(benzyloxy benzoylamino)-8-cyano imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0147)

Example 102

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-phenoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0148)

Example 103

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-methylthio benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0149)

Example 104

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-methylsulfinyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0150)

Example 105

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-methylsulfonyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0151)

Example 106

2-n-butyl-8-cyano-4-(4-trifluoromethoxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0152)

Example 107

2-n-butyl-8-cyano-4-(4-methoxycarbonyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0153)

Example 108

2-n-butyl-8-cyano-4-(4-cyano benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0154)

Example 109

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-phenyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0155)

Example 110

2-n-butyl-8-cyano-4-(4-diethoxy phosphoryl methylbenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0156)

Example 111

2-n-butyl-8-cyano-4-(4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0157)

Example 112

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-furoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0158)

Example 113

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-thenoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0159)

Example 114

2-n-butyl-8-cyano-4-(isonicotinoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0160)

Example 115

4-(2-acetoxy benzoylamino)-2-n-butyl-8-cyano imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0161)

Example 116

2-n-butyl-8-cyano-4-(2-hydroxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0162)

Example 117

2-n-butyl-4-(2-benzyloxy benzoylamino)-8-carbamoyl imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0163)

Example 118

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-phenoxy benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0164)

Example 119

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-chlorobenzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0165)

Example 120

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2,4-dichlorobenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0166)

Example 121

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-nitrobenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0167)

Example 122

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-trifluoromethyl benzoylamino)-imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0168)

Example 123

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-methylthio benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0169)

Example 124

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-methylsulfinyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0170)

Example 125

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-methylsulfonyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0171)

Example 126

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(4-trifluoromethoxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0172)

Example 127

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(4-methoxycarbonyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0173)

Example 128

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(4-cyano benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0174)

Example 129

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-phenyl benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0175)

Example 130

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(4-diethoxy phosphoryl methylbenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0176)

Example 131

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(4-(3,4,5-trimethoxy benzoylamino) benzoylamino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0177)

Example 132

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(1-naphthoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0178)

Example 133

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-furoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0179)

Example 134

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-thenoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0180)

Example 135

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(isonicotinoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0181)

Example 136

4-(2-acetoxy benzoylamino)-2-n-butyl-8-carbamoyl imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0182)

Example 137

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-hydroxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0183)

Example 138

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-methoxybenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0184)

Example 139

2-n-butyl-4-(4-t-butylbenzoyl amino)-8-carbamoyl imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0185)

Example 140

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(2-bromobenzoyl amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0186)

Example 141

2-n-butyl-8-carbamoyl-4-(N,N-bis [2-methoxybenzoyl] amino) imidazo[1,5-a]pyrimidine.

(0187)

Pharmacological Test Example 1

Using seven 6-week old S.D. male rats per group, firstly pain threshold of left hind leg footpad of each rat was measured in accordance with Randall • Sellitto method (Randall, L.O. and Sellitto, J.J, Arch. Int. Pharmacodyn., 111, 409 (1957)) using pressure stimulation analgesia effect

measuring apparatus (made by Unicom Co.). The obtained value was used as the "previous value".

(0188)

After 1 hour of the aforesaid measurement of previous value, oral administration was carried out with 5 % gum arabic suspension of effective ingredient compound of this invention to the test groups and with 5 % gum arabic suspension (not including effective ingredient compound of this invention) to the control group in proportion of 10 ml/kg (effective component dose of 1 mg/kg) respectively, and further one hour later, physiological saline solution (25 ng/0.1 ml) of substance P was subcutaneously injected into left hind leg footpad of each rat.

(0189)

Next, after prescribed time from the substance P injection, the pain threshold of the left hind leg footpad of the rat of each group was measured in the same way as described above, and it was used as "post-treatment value".

(0190)

From the measured value (post-treatment value) and the previous value of each group, pain threshold recovery rate (%) was calculated according to the following equation.

(0191)

Pain threshold recovery rate (%) = $[(\text{Test group average post-treatment value}) - (\text{Control group average post-treatment value})] / [(\text{Control group average previous value}) - (\text{Test group average post-treatment value})] \times 100$

The obtained results (the maximum recovery rate) are shown in following Table 3.

(0192)

Table 3

Example No. Recovery Rate Time of measurement

Example No.	Recovery Rate (%)	Time of measurement (mins later)
2	41.6	30
4	41.9	60
7	37.5	60
9	58.9	60
12	33.5	30
15	34.5	15
44*	72.0	60
49*	45.5	30
57*	34.1	30

*: Dose = 10 mg/kg

(0193)

From the aforesaid Table 3, it is clear that the effective ingredient compounds of this invention have excellent analgesic action.

(0194)**Pharmacological Test Example 2**

Sprague Dawley male rats (6-9 weeks old, 200-250 g) were slaughtered by cervical spine dislocation, and thoracic aorta was extracted promptly, and surrounding connective tissues were peeled off. Next, the aorta was cut into 5-7 rings, each was sliced open longitudinally, and thereafter intravascular cavity was abraded using a washed swab thereby eliminating endothelial cells in order to eliminate the effect of cNOS present in vascular endothelial cells, and sample was prepared.

(0195)

The aforesaid sample was introduced into Krebs-Henseleit liquid (NaCl 118.3 mM, KCl 4.7 mM, CaCl₂ 2.5 mM, KH₂PO₄ 1.2 mM, MgSO₄ 1.2 mM, NaHCO₃ 25.0 mM and glucose 11.1 mM) wherein dimethylsulfoxide solution of effective ingredient compound of this invention (test compound) which was prepared in 30 μM concentration was added and L-arginine was further added so as to become 400 μM concentration, and the mixture was incubated at 37°C for 30 minutes. Continuing lipopolysaccharide (LPS) was added by 1000 ng/ml concentration, and it was incubated at 37°C for 24 hours (experimental group using test compound, group of this invention).

(0196)

Next, supernatant was sampled on 96-well plate, and NO₂ was coloured with Griess liquid according to NO₂ measurement method described in literature (New Biochemistry Experiment chair 10, blood vessel, endothelium and smooth muscle, 135 pages, Jpn Biochem Soc Eds, Tokyo Kagaku Dojin, 1993) and it was measured using Biokinetics Reader (EL-340 model, made by BIO-TEK Instruments company), and accumulated NO₂ amount was calculated.

(0197)

Moreover, the sample of blood vessel piece was dissolved in 1N sodium hydroxide aqueous solution, and it was coloured with Bio-Rad DC protein assay kit (made by Bio-Rad Laboratories Co) and it was measured with spectrophotometer (made by HITACHI Co, U-3000 model), and protein content was calculated. Moreover, from these values, the quantity of NO₂ formed per protein 1 mg was determined.

(0198)

On the other hand, the same test was carried out for the control group with the addition of dimethylsulfoxide instead of the test compound for the negative control group without even the addition of LPS.

(0199)

The iNOS induction inhibition rate was determined according to the following equation from NO₂ quantity formed per protein 1 mg in each group obtained as above.

(0200)

Inhibition rate (%) = {1 - [(this invention group value) - (negative control group value)] / [control group value] - (negative control group value)]} x 100

The obtained results are shown in the Table 4.

(0201)

Table 4

Example No.	Inhibitory rate (%)
2	80.2
44	102.9

(0202)

From Table 4, it is clear that the effective ingredient compounds of this invention inhibited the induction of iNOS by LPS.

(0203)

Preparation Example 1.

Preparation of tablets.

Using compound obtained in Example 9 as effective ingredient of tablet, tablet for oral administration containing 5 mg per tablet (1000 tablets) were prepared by the following formulation.

(0204)

Compound obtained in Example 9	5 g
lactose (Pharmacopeia of Japan product)	50 g
corn starch (Pharmacopeia of Japan product)	25 g
crystalline cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	25 g
methyl cellulose (Pharmacopeia of Japan product)	1.5 g
magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	1 g

Namely, the compound obtained in Example 9, lactose, corn starch and crystalline cellulose were mixed thoroughly according to the aforesaid formulation, and the mixture was granulated using methyl cellulose 5 % aqueous solution and was passed through sieve of 200 mesh and it was carefully dried, thereafter, it was passed through sieve of 200 mesh, this was mixed with magnesium stearate, and the mixture was pressed into tablets, and desired tablets were obtained.

(0205)**Preparation Example 2.**Preparation of capsule agent.

Two-piece hard gelatin capsule (1000 capsules) for oral administration containing 10 mg per capsule was prepared by following formulation using compound obtained in Example 44 as effective ingredient of encapsulated formulation.

(0206)

Compound obtained in Example 44	10 g
lactose (Pharmacopeia of Japan product)	80 g
starch (Pharmacopeia of Japan product)	30 g
talc (Pharmacopeia of Japan product)	5 g
magnesium stearate (Pharmacopeia of Japan product)	1 g

Namely, each component was made into fine powder according to the aforesaid formulation, and the mixture was thoroughly stirred to form a uniform mixture, and it was packed into capsule for the oral administration having desired dimension, and the target encapsulated formulation was obtained.

Rising Sun Communications Ltd. Terms and Conditions (Abbreviated)

Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable or responsible for the accuracy or completeness of any translation unless such an undertaking has been given and authorised by Rising Sun Communications Ltd. in writing beforehand. More particularly, Rising Sun Communications Ltd. shall not in any circumstances be liable for any direct, indirect, consequential or financial loss or loss of profit resulting directly or indirectly from the use of any translation or consultation services by the customer.

Rising Sun Communications Ltd. retains the copyright to all of its' translation products unless expressly agreed in writing to the contrary. The original buyer is permitted to reproduce copies of a translation for their own corporate use at the site of purchase, however publication in written or electronic format for resale or other dissemination to a wider audience is strictly forbidden unless by prior written agreement.

The Full Terms and Conditions of Business of Rising Sun Communications may be found at the web site address <http://www.risingsun.co.uk/Terms_of_business.html>